AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
Direktor : Prof. Dr. W. Hort

TRANSFUSIONSBEDINGTE EISENÜBERLADUNG UNTER CHRONISCHER HÄMODIALYSE

Quantitative photometrische Messungen an histologischen Schnittpräparaten von zwanzig obduzierten Patienten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Zahnmedizin

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF VORGELEGT

VON

DETLEF PODWOJSKI

1984

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
Direktor : Prof. Dr. W. Hort

TRANSFUSIONSBEDINGTE EISENÜBERLADUNG UNTER CHRONISCHER HÄMODIALYSE

Quantitative photometrische Messungen an histologischen Schnittpräparaten von zwanzig obduzierten Patienten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Zahnmedizin

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF VORGELEGT

VON

DETLEF PODWOJSKI

1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof. Dr. med. H. Brüster

Referent :
gez.: Prof. Dr. med. F. Borchard

Korreferent :
gez.
Prof. Dr. med. dent. W. Weise

In Dankbarkeit
meinen Eltern

Es ist nichts als das Streben
nach einem stets höheren Ziel,
was das Leben erträglich macht.

SCHILLER

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
EINLEITUNG	1
MATERIAL und METHODE	4
ERGEBNISSE	
A: QUANTITATIVE und QUALITATIVE ERGEBNISSE	7
B: KORRELATIONEN	9
1. Transfusionsmenge und Absorptionswerte der Gewebe	9
2. Absorption und Dialysedauer sowie Transfusionsmenge und Dialysedauer	12
3. Transfusionsmenge und Organsiderose (semiquantitative Bestimmung)	12
4. Transfusionsmenge und Grad der Leberfibrose	13
DISKUSSION	13
1. Material und Methode	13
2. Ergebnisse	15
ZUSAMMENFASSUNG	21
TABELLEN	22
ABBILDUNGEN	28
LITERATURVERZEICHNIS	48
DANKSAGUNG	62
LEBENSLAUF	63

EINLEITUNG

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kommt es fast regelmäßig zur Entwicklung einer renalen Anämie (11, 53). Die derzeitigen pathogenetischen Vorstellungen sind in Abb. 1 dargestellt. Sie schließen einen Erythropoietinmangel (57, 63, 43, 73, 47, 32, 1, 87, 67, 41, 38, 33, 10, 9, 13, 14, 11, 59, 64), eine verminderte Regeneration im Knochenmark infolge von Urämie-Toxinen (31, 32, 1, 11, 59, 19, 7) und eine Hämolyse ein (63, 27, 31, 11).

Während sich unter der Dialyse-Therapie im Laufe der Zeit eine Besserung der Erythropoiese einstellt (94, 11, 35, 86, 76), verstärkt sich die renale Anämie dennoch häufig durch folgende Ursachen: Blutverluste im Dialysator (39, 54, 9, 53, 89), diagnostische Blutentnahmen (9, 53), Eisenverluste im Dialysator (59, 89), okkulte Blutungen wegen der Heparinisierung (59, 89) und im Rahmen der Punktion der arteriovenösen Fisteln (89).

Die jährlichen Eisenverluste unter Dauer-Hämodialyse werden auf 0,5 bis 3 g geschätzt (95, 9, 59, 58, 12, 97, 72, 65, 89, 66). Sie können durch orale (23, 95, 51, 18, 33, 53, 4, 77, 78, 37, 22, 45) oder parenterale (25, 20, 30, 9, 59, 84) Eisensubstitution ausgeglichen werden. Die Dosierung bei der oralen Eisenaufnahme erfolgt dabei sowohl bei hämodialysierten Patienten als auch bei Kontrollpersonen in ähnlicher Weise (23, 52, 34, 77, 78, 75, 36, 45, 70, 91).

Bluttransfusionen wurden früher häufig zur Behandlung der renalen Anämie eingesetzt. Wegen

der bekannten Transfusionsrisiken und der Bildung lymphozytotoxischer Antikörper, die bei einer späteren Transplantation Probleme bieten können, werden Bluttransfusionen nur noch zurückhaltend eingesetzt (79, 25, 33, 9, 11, 59, 37, 74). Darüber hinaus wird aber auch ein negativer Effekt von Blutübertragungen auf den Regelkreis der Erythropoiese diskutiert (83, 10, 11, 59, 81, 80).

Dennoch sind bei rund zwanzig Prozent aller Dauer-Hämodialyse-Patienten Bluttransfusionen notwendig (100, 49, 59, 50). Aus einer norwegischen Studie an Patienten vor einer anstehenden Nierentransplantation ist bekannt, daß von 384 chronisch hämodialysierten Patienten nur 184 bis zur Transplantation keine Transfusionen erhalten hatten (92).

Da der menschliche Organismus über keine nennenswerten Exkretionsmöglichkeiten für Eisen verfügt, verbleibt transfundiertes Erythrozyteneisen nahezu vollständig im Körper (24, 26, 88, 62) und kann so zur Siderose in zahlreichen Organen führen (101, 85).

Während bereits einige Mitteilungen über Hämosiderose bei hämodialysierten Patienten vorliegen, in denen teilweise semiquantitativ über das Ausmaß der Siderose in verschiedenen Organen berichtet wird (32, 4, 84, 46, 66, 16, 2), gibt es unseres Wissens bislang noch keine quantitativen Untersuchungen, in denen der Grad der Organsiderose und insbesondere der Grad der Eisenbeladung in verschiedenen Zelltypen mit der Menge von parenteral verabreichtem Eisen (als Medikation oder durch Bluttransfusionen) in Beziehung gesetzt

wird. Dieser Umstand erklärt sich unter anderem durch das Fehlen einer geeigneten Methode zur strukturell-differenzierenden quantitativen Bestimmung der Gewebseisenbeladung (84).

Zwar wurde vor kurzem eine neue, nicht-invasive magnetische Meßmethode beschrieben, welche die Eisenbeladung der Leber recht genau erfassen soll (17); aber genau wie die bekannten ferrokinetischen Messunen (41) erlaubt auch diese Methode keine quantitative Differenzierung der Eisenspeicherung in verschiedenen Zelltypen, wie zum Beispiel Parenchymzellen oder Kupffer'schen Sternzellen der Leber (42).

Ziel der vorliegenden Arbeit war des deshalb, durch eine neue photometrische Untersuchungsmethode mit Hilfe histologischer Schnittpräparate von obduzierten, dauerdialysierten und polytransfundierten Patienten quantitativ die Eisenbeladung von Leber, Milz, Pankreas und Knochenmark sowie von verschiedenen Zelltypen der Leber zu bestimmen und der Anzahl der verabreichten Transfusionen gegenüber zu stellen.

MATERIAL und METHODE

Im Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf wurden in den Jahren 1977 bis 1981 zwanzig Patienten obduziert, die wegen terminaler Niereninsuffizienz über den Zeitraum zwischen einem und 141 Monaten chronisch hämodialysiert worden waren. In dieser Zeit erhielten sie nach eingehender Durchsicht der klinischen Unterlagen und Dialyseprotokolle zwischen zwei und 320 Vollbluttransfusionen bzw. Erythrozytenkonzentrate, die einer Menge von 0,625 g bzw. 80,0 g parenteral zugeführtem Eisen entsprechen. Zusätzlich erhielten alle Patienten einheitlich eine orale Eisentherapie mit einem Ferroglykoll-Sulfat-Komplex (Ferrosanol duodenal^{R}, zwei mal eine Kapsel pro die.

Geschlecht und Alter der Patienten, Dauer der Hämodialyse in Monaten, die Anzahl der verabreichten Transfusionen, die Todesursache, Nephrektomien und Transplantationen sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Befundet wurden Gewebsschnitte von Leber, Milz, Pankreas und Knochenmark, die in üblicher Weise nach Formalinfixierung und Paraffineinbettung standardisiert auf 4 µm geschnitten und mit der Hämatoxilin-Eosin-, Ladewig- und Berliner-Blau-Färbung einheitlich gefärbt wurden. Dabei wurde auf archivierte Paraffinblöcke zurückgegriffen.

Bei allen zwanzig Fällen wurden Leberschnittpräparate angefertigt; Blockmaterial der Milz lagen fünfzehnmal, des Pankreas zehnmal und des Knochenmarks nur fünfmal vor.

Die mit Berlinerblau gefärbten Schnitte wurden mit

dem Zeiss-Mikroskop-Photometer quantitativ ausgewertet: Aus der Differenz zwischen dem Wert für das durch das Schnittpräparat durchgelassenen Licht (Transmissions-Wert) und dem Wert ohne eingestelltes Präparat (sog. Leerwert), ergibt sich die Lichtabsorption, die ein Meßwert für die Menge des färberisch dargestellten Gewebseisens darstellt. Um die Blauwerte mit einer möglichst hohen Genauigkeit erfassen zu können, wurde die Messung mit Hilfe eines Rotfilters mit Schwerpunkt bei 600 nm Wellenlänge durchgeführt.

In Kontrollmessungen wurde zusätzlich die Transmission für die nur mit Kernechtrot (und nicht zusätzlich mit Berlinerblau) gegengefärbten Präparate bestimmt.

Alle Präparate wurden mit einem 6,3-Objektiv (Durchmesser des gemessenen Feldes 500 µm) an zehn verschiedenen, willkürlich eingestellten Gewebsbezirken gemessen; aus den so gewonnenen Einzelwerten wurde jeweils das arithmetische Mittel unter Berücksichtigung der Standard-Abweichung errechnet.

Zusätzlich wurden bei den Leberschnittpräparaten mit einem 40-Objektiv (Durchmesser des gemessenen Feldes 40 µm) in gleicher Weise Transmissionswerte getrennt für Hepatozyten, Kupffer'sche Sternzellen, portale Makrophagen und Gallengangsepithelien bestimmt. Dabei wurden jeweils zehn nach blinder Einstellung zufällig erfaßte Gesichtsfelder ausgewertet.

Bei der statistischen Auswertung wurden die einzelnen Absorptionswerte mit den entsprechenden Transfusionsmengen verglichen. Für den Zusammenhang zwischen Transfusionsmenge und Absorption wurden mit Hilfe einer elektronischen Datenverar-

beitungsanlage Regressions- und Korrelationskoeffizienten berechnet. Die grafischen Darstellungen wurden durch ein entsprechend programmiertes computergesteuertes Mehrfarben-Zeichengerät (Plotter) erstellt. In gleicher Weise wurde der Zusammenhang zwischen Dialysedauer in Monaten und Lichtabsorption sowie Dialysedauer und Anzahl der verabreichten Transfusionen untersucht.

Bei der Ermittlung der den grafischen Auswertungen zugrunde liegenden Funktionen wurde so verfahren, daß der Rechner für zusammengehörende Meßwerte jeweils eine lineare Funktion, eine Potenz-Funktion, eine Exponential-Funktion und eine Logarithmus-Funktion mit den dazugehörenden Korrelations-Koeffizienten errechnete. Die Funktion mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten wurde der jeweiligen grafischen Darstellung zugrunde gelegt.

Für jedes Organ bzw. jeden Zelltyp der Leber wurden zwei Funktionen ermittelt: Die erste Funktion berücksichtigt die Meßergebnisse von allen zwanzig untersuchten Patienten. Eine zweite, sog. "bereinigte" Funktion schließt die Messungen an Patienten mit zusätzlicher, nicht quantifizierbarer intravenöser Eisentherapie und solchen mit überdurchschnittlichen Blutverlusten aus.

Auf eine mathematisch-statistische Auswertung der Messungen des Knochenmarks mußte wegen der zu geringen Anzahl der vorhandenen Präparate (n = 5) verzichtet werden.

Zusätzlich wurden bei den sieben Patienten mit deutlich erhöhter Absorption in den Leberschnittpräparaten (Absorption größer als 25 Prozent) semiquantitativ in einer Bewertung von 0 bis 4 die Eisenbeladung von Herz, Haut, Lymphknoten und Schilddrüse bestimmt,

wobei auf die im Archiv des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf vorhandenen Schnittpräparate bzw. Paraffinblöcke zurückgegriffen werden mußte.

Weiterhin wurde mit Hilfe der Ladewig-Färbung zusätzlich semiquantitativ von 0 bis 4 der Grad der Leberfibrose bewertet und der gemessenen Absorption der Eisenbeladung, der Anzahl der verabreichten Transfusionen und der Dauer der Dialyse in Monaten gegenübergestellt.

ERGEBNISSE

A: QUANTITATIVE und QUALITATIVE ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der quantitativen Messungen der Eisenbeladung von Leber, Milz, Pankreas und Knochenmark sind in der Tabelle 2 aufgeführt; die Abbildungen 2 bis 5 zeigen die grafische Darstellung des Speicherungsverhaltens von Leber, Milz und Pankreas. Mit steigender Anzahl der verabreichten Transfusionen nimmt die Eisenspeicherung deutlich zu: die Milz verfügt über eine höhere Speicherkapazität als die Leber und diese wiederum über eine höhere als die Bauchspeicheldrüse (vgl. Abb. 5).

Die Lichtabsorptions-Messungen von Kupffer'schen Sternzellen, portalen Makrophagen, Hepatozyten sowie Gallengangsepithelien finden sich in Tabelle 3; die Abbildungen 6 bis 10a zeigen das Speicherungsverhalten der vier untersuchten Leberzelltypen.

Ordnet man die Patienten nach der Zahl der erhaltenen Bluttransfusionen, so findet sich mit zunehmender Zahl der Blutübertragungen eine erheblich

steigende Eisenbeladung der Sternzellen und der portalen Makrophagen, sowie auch eine geringere Speicherung in den Hepatozyten und den Gallengangsepithelien (vgl. Abb. 10a). Ausnahmen mit geringerer Eisenbeladung bilden Patienten, die hohe Blutverluste hatten oder jene mit hoher Eisenbeladung, bei denen eine zusätzliche Eisentherapie vorgenommen wurde.

In der Abbildung 10b wird das unterschiedliche Speicherungsverhalten der Leberzelltypen mit dem der Organe Milz und Pankreas verglichen. Während die Milz ein ähnliches Speicherungsverhalten wie die portalen Makrophagen und Sternzellen zeigt, ist die Speicherkapazität des Pankreas ähnlich der der Hepatozyten und Gallengangsepithelien.

Die Abbildungen 11 bis 14 zeigen die Gegenüberstellung der Dialysedauer in Monaten und der Lichtabsorption für Leber, Milz und Pankreas. Bei allen drei Organen steigt die Eisenbeladung linear mit zunehmender Dialysedauer.

Die Dialysedauer in Monaten verglichen mit der Anzahl der verabreichten Transfusionen ist aus der Abbildung 15 zu ersehen; sie zeigt lediglich, daß mit zunehmender Dialysedauer die Anzahl der verabreichten Transfusionen linear steigt.

Die Ergebnisse der semiquantitativen Bestimmung des Fibrosegrades des Leberbindegewebes sind der Tabelle 5 und den Abbildungen 16 bis 18 zu entnehmen.

Die Tabelle 6 enthält eine Zusammenfassung aller mathematisch ermittelten Funktionen, Korrelationswerte und Achsenschnittpunkte sowohl bei Berücksichtigung aller untersuchter Patienten als auch

unter Ausschluß der Patienten mit zusätzlicher Eisenzufuhr und überdurchschnittlichen Blutverlusten.

Bei der Betrachtung der Meßergebnisse und der grafischen Auswertungen zeigen sich folgende Auffälligkeiten.

B: KORRELATIONEN

1. Transfusionsmenge und Absorptionswerte der Gewebe

Bei Berücksichtigung aller Meßwerte besteht eine enge Beziehung zwischen der Anzahl der verabreichten Transfusionen und der gemessenen Lichtabsorption in Leber, Milz und Pankreas sowie in den einzelnen Leberzelltypen (K = 0,75 bis 0,83, vgl. Tab. 6). Schließt man aber die Patienten mit zusätzlicher intravenöser, in ihrer Menge nicht mehr exakt zu ermittelnder Eisenzufuhr und solche mit überdurchschnittlichen Blutverlusten aus (Patienten Nr. 7, 12, 13, 14, 15, 16; Tab. 2), so erhöht sich die statistische Signifikanz der Korrelationsanalyse zum Teil noch recht deutlich (K = 0,88 bis 0,82, vgl. Tab. 6).

In allen Fällen gehorcht die Eisenspeicherung der natürlichen Logarithmus-Funktion

$$\text{Absorption} = a + b \ln (\text{Anzahl der Transfusionen}).$$

Das Speicherungsverhalten der einzelnen Organe und Leberzelltypen ist dabei allerdings verschieden (Abbildungen 2 bis 10b) und drückt sich entsprechend in unterschiedlichen Funktionsgleichungen aus (Tab. 6). Die mathematischen Regressionsgraden, die jeweils alle Meßergebnisse berücksichtigen, variieren nicht wesentlich von den Daten für die "bereinigten" Kollektive.

1.1. Organe

1.1.1. quantitative Organbefundung

Unter zunehmender Transfusionszahl sieht man in Milz, Leber und Pankreas gleichermaßen zunächst eine rasche Erhöhung der Absorptionswerte, was sich in einem steilen Anstieg der Kurve im Verhältnis zwischen Transfusions- und Absorptionskurve äußert (Abbildungen 2 bis 5). Ab einer höheren Anzahl von Transfusionen (ca. 100 Transfusionen) findet nur noch eine geringe Zunahme der Absorption statt. Dies drückt sich in einem flachen Schenkel der Kurve aus.

Ein transfusionsabhängiger Anstieg der Absorption ist zuerst in der Milz feststellbar, entsprechend einem nahe Null liegenden Schnittpunkt der Transfusions-/Absorptionskurve mit der Abszisse. Die Speicherung in der Milz setzt so bereits nach 0,5 Transfusionen ein, während dies im Pankreas nach 1,5 und in der Leber erst nach 2,3 Transfusionen der Fall ist (vgl. Tab. 6).

Die Funktionskurve der Milz weist im Bereich niedriger Transfusionsmengen auch den steilsten Anstieg auf; es folgen Pankreas und Leber mit insgesamt niedrigerem und weniger steilem Kurvenverlauf. Im Bereich höherer Transfusionsmengen (größer 100) verlaufen die Kurven für Leber und Milz fast parallel, während die Pankreasbeladung in diesem Teil deutlich geringer zunimmt (Abb. 5).

1.1.2. qualitative Organbefundung

Bei qualitativer Befundung der einzelnen Organe fanden sich die Eisenablagerungen in der Leber hauptsächlich in den Makrophagen der Portalfelder

und in den Sternzellen, in der Milz in großen Ansammlungen von Makrophagen in der roten Pulpa, weniger in der Kapsel und den Billroth'schen Pulpasträngen, im Pankreas in dichten Ansammlungen von Makrophagen in den Bindegewebssepten, daneben diffus verteilt im exokrinen Anteil sowie sehr wenig in den Langerhans'schen Inseln.

1.2. Zelltypen

Vergleicht man das Absorptionsverhalten der einzelnen Leberzelltypen untereinander, so findet man eine fast ideale Korrelation zwischen den Sternzellen und den portalen Makrophagen ($K = 0{,}98$, $n = 20$) und eine sehr hohe Korrelation zwischen den Hepatozyten und den Gallengangsepithelien ($K = 0{,}93$, $n = 20$). Die Eisensättigung der Sternzellen und portalen Makrophagen einerseits sowie der Hepatozyten und Gallengangsepithelien andererseits verlaufen jeweils fast deckungsgleich (Abb. 10).

Die Zunahme der Speicherung erfolgt bei den beiden erstgenannten Zelltypen sehr früh und sehr steil; die Absorptionswerte liegen insgesamt bedeutend höher als die für Hepatozyten und Gallengangsepithelien. Die Abbildung 10a zeigt, daß Sternzellen und portale Makrophagen von der Leber-Übersichtsmessung nach oben und Hepatozyten sowie Gallengangsepithelien um fast die gleiche Distanz nach unten abweichen.

Der Kurvenverlauf der Zellen des Retikuloendothelialen Systems in der Leber ähnelt sehr stark dem Verlauf der für die Milz ermittelten Werte (Abbildung 10b). Bemerkenswert ist, daß bei einem splenektomierten Patienten (Pat. Nr. 20; Tab. 1) die Absorptionswerte für Sternzellen und portale Makro-

phagen statistisch signifikant weit über dem zu erwartenden Wert lagen (Abbildungen 6 und 7, Tab. 3). Fällt also die Milz als Speicherorgan weg, so übernehmen Sternzellen und portale Makrophagen zumindest teilweise deren Speicherungsfunktion.

Der Kurvenverlauf für Hepatozyten und Gallengangsepithelien ist mit dem der Pankreas-Übersichtsmessung fast deckungsgleich.

2. Absorption und Dialysedauer sowie Transfusionsmenge und Dialysedauer

Zwischen der Dialysedauer in Monaten und der gemessenen Lichtabsorption errechnet sich ein linearer Zusammenhang (Abbildungen 11 bis 14, Tab. 6). Mit zunehmender Dialysedauer ist ein Anstieg der Absorption zu beobachten:

Absorption = a + b (Dialysedauer in Monaten).

Auch zwischen der Dialysedauer in Monaten und der Anzahl der verabreichten Transfusionen besteht ein linearer Zusammenhang (Abb. 15, Tab. 6). Es ist dabei zu berücksichtigen, daß bis zu einer Dialysedauer von durchschnittlich 4,4 Monaten keine Transfusionen verabreicht wurden.

3. Transfusionsmenge und Organsiderose (semiquantitative Bestimmungen)

Die Ergebnisse der zusätzlichen semiquantitativen Bewertung der Eisenbeladung in Schnittpräparaten von Leber, Milz, Pankreas und Knochenmark sowie Herz, Haut, Lymphknoten und Schilddrüse bei Patienten mit erhöhten Absorptionswerten (Absorption größer als 25 Prozent, Patienten Nr. 7, 12, 13, 17, 18, 19, 20; Tab. 2) sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Dabei fällt

auf, daß sich bei Patienten mit sehr hoher Transfusionszahl (Patienten Nr. 18, 19, 20) Eisenablagerungen auch in der Schilddrüse und im Herzen nachweisen ließen.

Qualitativ fanden sich bei diesen Patienten die Eisenablagerungen in Herzen überwiegend in der Außenschicht und in der Schilddrüse überwiegend in den Follikelepithelien.

4. Transfusionsmenge und Grad der Leberfibrose

Die Ergebnisse der zusätzlichen semiquantitativen Bewertung des Leberbindegewebes sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. In den Abbildungen 16 bis 18 ist die gemessene Lichtabsorption in Prozent, die Dialysedauer in Monaten und die Anzahl der verabreichten Transfusionen dem semiquantitativ bestimmten Grad der Leberfibrose gegenübergestellt.

Zwar läßt sich feststellen, daß eine höhere Eisenbeladung mit einer stärkeren Fibrose einhergeht, im Verhältnis zur Menge des eingelagerten Eisens nimmt das Bindegewebe aber nur sehr wenig zu.

DISKUSSION

1. Material und Methode

1.1. Patienten

Die untersuchten Patienten stellen hinsichtlich der Entstehung ihrer Anämie und der entsprechenden Transfusionsbedürftigkeit ein relativ einheitliches Kollektiv dar, weil die Anämie bei allen als renale Anämie zu verstehen ist und auch weitere,

die Anämie verstärkende Faktoren, wie z.B. Blutverluste während der Dialyse etc. (siehe Einleitung), bei allen in ähnlicher Weise vorliegen.

Wegen der kontinuierlich erstellten Dialyseprotokolle und Krankengeschichten sind Medikamentation und Transfusionen, aber auch Dialysezwischenfälle und andere Besonderheiten nahezu lückenlos dokumentiert.

Unter diesem Gesichtspunkt erscheint die Korrelation retrospektiv gewonnenen Daten mit den feingeweblich gemessenen Absorptionswerten zulässig. Unter der Annahme, daß bei Patienten mit chronischer Hämodialyse die Kontrollmechanismen des Eisenstoffwechseln fast normal funktionieren (34, 78, 77, 36, 45) geben die Ergebnisse möglicherweise Hinweise auf die Vorgänge, die nach Polytransfusionen bei nicht hämodialysierten Patienten ablaufen.

1.2. Methode

Die photometrische Messung des Gewebseisens im histologischen Schnittpräparat erweist sich als außerordentlich leistungsfähige Methode, weil hiermit nicht nur der Flächenanteil der berlinerblau gefärbten Gewebsanteile gemessen werden kann, sondern bei gleich großer Absorptionsfläche auch die Intensität des Blautons erfaßt wird.

Als quantitative Methode ist die photometrische Messung den bisher bekannten semiquantitativen Bestimmungen überlegen (95, 51, 10, 84, 66, 2), weil sie erstmals genaue Korrelationsberechnungen zuläßt und damit eine mathematische Ermittlung

stetiger Funktionen ermöglicht. Damit erlaubt sie auch Vermutungen über die Speicherdynamik bei parenteraler Eisenüberladung. Durch eine Eichung der photometrischen Werte mit Hilfe der chemischen Bestimmung des Gewebseisens in dem jeweils gemessenen Schnittpräparat erscheint sogar eine Umrechnung der relativen Absorptionswerte in Absolutwerte (µg Fe pro Gramm Gewebe) möglich, denn nach HÜTTEROTH et al. korreliert bereits die lediglich histologisch geschätzte Menge färbbaren Eisens in der Berliner-Blau-Reaktion gut mit der chemisch bestimmten Eisenkonzentration im Lebergewebe (56).

Durch die Methode der photometrischen Eisenmessung im histologischen Schnittpräparat läßt sich zudem die quantitativ unterschiedliche Eisenbeladung in verschiedenen Zelltypen, wie z.B. Hepatozyten oder Kupffer'sche Sternzellen der Leber erfassen. Diese Differenzierung wurde von den bisher bekannten Methoden (41, 6, 98, 55, 21, 17) nicht erreicht (42).

2. Ergebnisse

2.1. Transfusionsmenge und Absorptionswerte

2.1.1. Organe

Zwischen der Anzahl der verabreichten Transfusionen, d.h. der Menge des parenteral zugeführten Eisens, und dem Grad der Eisenablagerung im Körpergewebe besteht nach der vorliegenden Untersuchung eine starke Abhängigkeit. Dabei wurde für eine Vollblutkonserve von 450 ml bzw. ein Erythrozytenkonzentrat von 250 ml ein Eisengehalt von durchschnittlich 250 mg zugrundegelegt (24, 62, 42). Die starken Abhängigkeitten zwischen Transfusionsmenge und Eisenablagerung

werden eindrucksvoll durch die Kerrelationsberechnungen bestätigt (Tab. 6).

Eine Korrelation zwischen parenteral zugeführtem Eisen und dem Grad der Lebersiderose wurde auch von KOTHARI et al. angegeben (66); der von ihnen gefundene niedrigere Korrelationswert von 0,5895 dürfte sich durch die nur gering aussagekräftige semiquantitative Befundungsmethode und durch die geringere Anzahl der untersuchten Patienten erklären. GOKAL et al. und ALI et al. fanden gleichfalls bei 22 bzw. 50 obduzierten dauerdialysierten Patienten mit parenteraler Eisenzufuhr eine Zunahme der Organsiderose in Abhängigkeit vom infundierten Eisen; beide Autoren bestimmten jedoch die Organsiderose nur semiquantitativ und verzichten auf Kerrelationsberechnungen (45, 2).

Im Gegensatz dazu konnten PITTS et al. keinen Zusammenhang zwischen parenteral zugeführtem Eisen und dem Grad der Organsiderose feststellen (84); sie untersuchten aber nur Patienten mit maximal 10 g parenteral zugeführtem Eisen (≙ 40 Transfusionen) und bemängeln selber, daß die von ihnen verwendete semiquantitative Methode keine akkurate Korrelation zwischen Gewebseisen und zugeführtem Eisen erlaubt.

Die Dialysedauer scheint für den Grad der Eisenablagerung nur insofern eine Rolle zu spielen, als die Anzahl der zugeführten Transfusionen durchschnittlich mit der Dauer der Dialyse steigt. Eine vergleichbare Beziehung wurde auch in anderen Studien beobachtet (66).

Das parenteral zugeführte Eisen zeigt bei den untersuchten Patienten ein typisches Verteilungsmuster. Die höchsten Absorptionswerte finden sich jeweils in

der Milz; es folgen Leber und Pankreas. Dieses Verteilungsmuster wird auch von anderen Autoren bei hämodialysierten Patienten mit parenteraler Eisenzufuhr beschrieben (5, 45, 2). Es wurde aber auch bei Patienten beobachtet, die aus einer Vielzahl anderer Gründe polytransfundiert wurden (83). Dabei darf allgemein insbesondere die starke Eisenbeladung der Milz als charakteristisch für die transfusionsbedingte Siderose gelten (40, 83, 90, 28, 44, 15, 8).

In den einzelnen Organen und in den Zelltypen der Leber läßt sich unter parenteraler Eisenzufuhr eine Phase der relativ schnellen Eisenauffüllung (starke Zunahme der Lichtabsorption) von einer anschließenden Phase hoher, nur noch langsam zunehmender Sättigung (geringer Anstieg der Absorptionswerte) unterscheiden. Entsprechende asymptotische Kurvenverläufe wurden in der uns bekannten Literatur noch nicht beschrieben.

Die verschiedenen Organe zeigen ein unterschiedliches Reaktionsmuster. In der Milz kommt es bereits bei geringen Transfusionsmengen in einem schnellen Anstieg zu einer hohen Eisensättigung. In der Leber beginnt dagegen die Zunahme der Eisenbeladung erst bei einer größeren Anzahl verabreichter Transfusionen und verläuft weniger steil bis zu einem insgesamt niedrigeren Sättigungsgrad. In der Leber wurden im Bereich geringer Transfusionsmengen (2 bis 10 Transfusionen) stärkere Schwankungen der Absorptionswerte beobachtet (2,5 bis 31,4 Prozent; Tab. 2). Diese Schwankungen im Sideringehalt der Leber dürften darauf zurückzuführen sein, daß die Eisenspeicherung im Leberparenchym neben der Transfusionsmenge auch von Gewohnheiten, wie z.B. dem Alkoholabusus, und Krank-

heiten, wie z.B. einer chronisch aktiven Hepatitis, beeinflußt wird (99, 93, 61, 48, 44).

Diese zusätzlichen Faktoren führen aber in der Regel nur zu geringen Siderosen (69), die insgesamt bei 7,5 bis 80 Prozent der Leberbiopsien nierengesunder Patienten gefunden werden (71, 99, 96, 69). Der Einfluß dieser zahlenmäßig kleinen, zusätzlichen Größe darf daher in der vorliegenden Studie als systematischer Fehler vernachlässigt werden.

2.1.2. Zelltypen in der Leber

Bei Betrachtung der Speicherung in den einzelnen Zelltypen der Leber findet sich die steilste Zunahme der Eisenbeladung in den Kupffer'schen Sternzellen und den portalen Makrophagen; hier finden sich auch insgesamt höhere Meßwerte. Der Kurvenverlauf ist fast identisch mit dem der Milz. Diese Ergebnisse belegen nun auch quantitativ die bekannte Bedeutung des Retikuloendothelialen Systems bei der Eisenbeladung (60, 96, 44, 15). Hervorzuheben ist die hohe Eisenspeicherung in den portalen Makrophagen, die bei exzessiv hohen Transfusionsmengen die der Sternzellen gelegentlich übersteigt (Abb. 10). Auf diese interessante Beobachtung wird in der vorliegenden Literatur nur vereinzelt hingewiesen (29, 69). Bei einem Ausfall bestimmter Teile des RES, wie z.B. nach Splenektomie, können die restlichen Anteile dieses Systems den Funktionsverlust offenbar teilweise kompensieren: So fanden sich bei einem Patienten nach Milzexstirpation (Patient Nr. 20; Tab. 1) deutlich erhöhte Absorptionswerte in den Sternzellen und den portalen Makrophagen.

Die Zunahme der Eisenbeladung in den Hepatozyten und den Gallengangsepithelien erfolgt später, bei weitem weniger steil und erreicht insgesamt niedrigere Werte. Der Kurvenverlauf gleicht stark dem des Pankreas. Die Eisenspeicherung in den epithelialen Geweben erfolgt offensichtlich sekundär, nachdem die Eisenaufnahmefähigkeit des Retikuloendothelialen Systems sich einer Sättigungsgrenze nähert. Diese Beobachtung wird auch qualitativ von anderen Autoren beschrieben (44). In der vorliegenden Arbeit war es erstmals möglich, dieses unterschiedliche Speicherungsverhalten quantitativ nachzuweisen.

Insgesamt findet sich also nach Bluttransfusionen die stärkste Zunahme der Eisenspeicherung und die größte Eisenbeladung in den Zellen des Retikuloendothelialen Systems, und zwar in der Reihenfolge: Makrophagen der Milz, Sternzellen und portale Makrophagen der Leber, Pankreas. Erst bei einer höheren Sättigung dieser Zellen kommt es zu einer Zunahme der Eisenspeicherung auch in parenchymatösem Gewebe, insbesondere in den Leberepithelien und im exokrinen Pankreas. Bei sehr hohen Transfusionsmengen konnten qualitativ sogar Eisenablagerungen in der Schilddrüse, im endokrinen Pankreas und im Herzmuskel beobachtet werden.

2.2. Eisenbeladung und Fibrosegrad der Leber

Mit steigender Menge des in der Leber abgelagerten Eisens nimmt auch der Grad der Leberfibrose zu; der Grad der Fibrose steigt aber nicht so stark wie die gemessene Lichtabsorption. Auf eine Korrelationsberechnung soll wegen des nur semiquantita-

tiv bestimmten Grades der Leberfibrose verzichtet werden. Es kann aber zumindest trendmäßig bei den untersuchten Patienten ein ähnlicher Befund wie bei ALI et al. festgestellt werden, die bei ihren Dialysepatienten ebenfalls mit steigender Eisenbeladung eine Zunahme der Leberfibrose beschreiben (2). Bei Patienten, die aus anderen Gründen polytransfundiert wurden, konnte dagegen keine Beziehung zwischen dem Grad der Leberfibrose und der Anzahl der verabreichten Transfusionen erkannt werden (29).

Eine beginnende Leberzirrhose wurde im Zusammenhang mit einer starken Eisenbeladung bei den Patienten dieser Studie nur einmal beobachtet (Patient Nr. 18; Tab. 5). Für das Vorliegen einer chronisch aktiven Hepatitis ergaben sich bei diesem Patienten keine Anhaltspunkte. Es fanden sich aber folgende zusätzliche Besonderheiten. In der Milz lag die Eisenbeladung deutlich unter der der Leber. Im Verhältnis zu den anderen Patienten war die gemessene Lichtabsorption für Kupffer'sche Sternzellen und portale Makrophagen erniedrigt, für Hepatozyten und Gallengangsepithelien dagegen erhöht.

Der HLA-Typ dieses Patienten wurde mit A3 und B14 angegeben. In Zusammenschau dieser Befunde muß diskutiert werden, ob es sich bei diesem Patienten möglicherweise um einen Genträger von Hämochromatose-Allelen gehandelt hat.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei zwanzig obduzierten, niereninsuffizienten chronisch hämodialysierten und polytransfundierten Patienten wurden mit Hilfe einer neuen, photometrischen Methode die Lichtabsorption für Eisen in histologischen Schnittpräparaten von Leber, Milz und Pankreas quantitativ gemessen. Bei den Messungen wurde zusätzlich zwischen einem Übersichtswert für die Leber und Einzelwerten für Hepatozyten, Kupffer'schen Sternzellen, portalen Makrophagen und Gallengangsepithelien unterschieden. Semiquantitativ wurde der Fibrosegrad der Leber ermittelt. Die Befunde wurden mit der Anzahl der verabreichten Transfusionen und der Dialysedauer verglichen sowie untereinander in Beziehung gesetzt. Es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Eisenbeladung in den einzelnen Organen und Leberzelltypen von der Anzahl der verabreichten Transfusionen; die Dialysedauer spielte nur eine sekundäre Rolle. Die Eisenablagerungen erfolgten überwiegend im Retikuloendothelialen System von Milz und Leber. Bei wenigen Transfusionen stiegen die Absorptionswerte vor allem in der Milz stark an, erst danach begann eine Erhöhung der Absorptionswerte in Leber und Pankreas. Bei steigender Beladung im RES findet sich eine zunehmende Absorption dann auch in den Leber- und Gallengangsepithelien. Semiquantitativ wird bei erheblicher Eisenbelastung auch eine Siderose von Schilddrüse und Herz gesehen. Steigende Lichtabsorptionswerte für Eisen gehen semiquantitativ mit einer Bindegewebszunahme in der Leber einher; der Grad der Fibrose nimmt aber nicht so stark zu wie die Eisenbeladung. Ein Einfluß des gespeicherten Eisens auf die Entstehung einer Leberfibrose muß nach den vorliegenden Ergebnissen verneint werden.

TABELLE 1: Name, Geschlecht, Alter, Grunderkrankung, Dialysedauer in Monaten und Anzahl der verabreicht Transfusionen aller untersuchten Patienten; n = 20

Nr.	Name	Ge-schl.	Al-ter	Grunderkrankung	Dialyse-dauer	Transf.-menge	Todesursache	Bemerkungen
1	Z.H.	m	63	diab. Glomerulo-nephritis	3	2	HKV bei Herzinfarkt	-
2	S.J.	m	52	Cystennieren	61	2,5	Myocardinfarkt	-
3	A.H.	w	65	chron. Pyelone-phritis	1	3	intraoperatives HKV bei Shunt-OP	Nephrektomie rechts Teilnephrekt. links
4	M.A.	m	46	diab. Glomerulo-nephritis	12	3	HKV bei Rechts- und Linksherzversagen	-
5	S.E.	w	68	chron. Glomerulo-nephritis	1	4	Herzbeuteltamponade	-
6	D.C.	m	26	chron. Glomerulo-nephritis	44	4	Lungentoxoplasmose	Nierentransplantat 1 Mon. v.d.Tod
7	M.M.	m	67	Cystennieren	2	9	rezidivierter Herz-infarkt	-
8	H.H.	m	45	diab. Glomerulo-nephritis	12	10	HKV im sept. Schock	Nierentransplantat 1 Mon. v.d.Tod
9	K.G.	w	66	Plasmocytomnieren	1	16	HKV bei Tracheo-bronchitis	-
10	B.G.	m	64	thromembolisch bed. vaskuläre Schrumpf-niere links, subto-taler Niereninfarkt rechts	4	18	HKV bei Lungen-arterienembolie	-
11	A.P.	m	42	chron. Glomerulo-nephritis	34	18	akutes Linksherzver-sagen	Nierentransplantat 11 Mon. v.d.Tod
12	K.C.	m	50	diab. Glomerulo-nephritis	11	28	HKV bei Septico-Pyä-mie, Infarktpneumonie, Myokarditis	-
13	V.M.	w	58	chron. Pyelone-phritis	72	40	HKV bei Herzrhythmus-störungen	-
14	S.D.	m	37	chron. Pyelone-phritis	51	42	HKV bei Kachexie und respiratorischer In-suffizienz	Nierentransplantat 1,5 Mon. v.d.Tod
15	B.G.	m	48	chron. Pyelone-phritis	1	51	zentrales Regulations-versagen bei Brücken-blutung, Bronchopneu-monie, Colisepsis	-
16	S.E.	w	56	Phenacetinnieren	38	52	HKV bei Pulmonararte-rienembolie	erfolgreiches Niere transplantat 3 Mon. v.d.Tod
17	K.D.	m	27	Goodpasture-Syn-drom	58	91	HKV bei massiver gastrointestinaler Massenblutung	Nephrektomie bds. 5 Mon. v.d.Tod; Niere transplantat 1 Mon. v.d.Tod
18	K.I.	w	23	chron. Glomerulo-nephritis	74	124	respiratorische In-suffizienz bei Urä-mie	Nephrektomie rechts 6 Jahre v.d.Tod; Ni rentransplantat 5 Jahre v.d.Tod
19	H.W.	m	46	Goodpasture-Syn-drom	50	287	HKV bei abscedieren-der Bronchopneumonie	Nephrektomie bds. 4 Jahre v.d.Tod; erfo lose Transplantatio versuche 17 und 1 M v.d.Tod
20	H.G.	m	47	chron. Glomerulo-nephritis	141	320	protrahiertes Herz-versagen bei Trans-plantatabstoßung	Nephrektomie bds. c 10 Jahre v.d.Tod; N rentransplantat 1 M v.d.Tod; Splenektom ca. 11 Jahre v.d.To

TABELLE 2: Quantitative Lichtabsorption des mit der Berlinerblau-Reaktion dargestellten Siderins in histologischen Schnittpräparaten von Leber, Milz, Knochenmark und Pankreas (Messungen mit dem 6,3-Objektiv)

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Dialysedauer i.M.	Transf.-menge	Mittelwerte Absorption in Prozent: Leber (n = 20)	Milz (n = 15)	Pankreas (n = 10)	K.-mark (n = 5)	Bemerkungen
1	Z.H.	m	63	3	2	18,1	13,8	12,4	-	-
2	S.J.	m	52	61	2,5	9,5	19,4	-	-	-
3	A.H.	w	65	1	3	10,0	-	5,2	-	-
4	M.A.	m	46	12	3	4,5	-	-	-	-
5	S.E.	w	68	1	4	8,9	18,8	5,0	-	-
6	D.C.	m	26	44	4	5,6	26,1	11,2	-	-
7	M.M.	m	67	2	9	31,4	-	-	-	Eisen i.v.
8	H.H.	m	45	12	10	10,9	26,9	-	-	-
9	K.G.	w	66	1	16	10,2	-	-	-	-
10	B.G.	w	64	4	18	10,2	40,2	14,1	-	-
11	A.P.	m	42	34	18	10,5	34,3	-	-	-
12	K.C.	m	50	11	28	26,5	52,9	-	-	Eisen i.v.
13	V.M.	w	58	72	40	32,3	49,1	-	32,7	Eisen i.v.
14	S.D.	m	37	51	42	13,8	46,2	7,1	9,6	Epistaxis
15	B.G.	m	48	1	51	6,2	32,7	-	-	Teerstühle, Haematemsis
16	S.E.	w	56	38	52	11,9	16,2	-	-	Shuntbluten, Haematemsis
17	K.D.	m	27	58	91	40,2	77,5	36,5	22,8	-
18	K.I.	w	23	74	124	53,9	38,2	24,3	26,9	-
19	H.W.	m	46	50	287	77,5	77,5	44,5	-	-
20	H.G.	m	47	141	320	79,7	-	68,3	69,1	Splenektomie
Durchschnittswerte:			49,8	33,6	56,2	23,6	38,0	22,9	32,2	
Absorption für eisennegative, kernechtrotgefärbte Kontrollpräparate						4,27	11,3	2,1	-	

TABELLE 3: Quantitative Lichtabsorption des mit der Berlinerblau-Reaktion dargestellten Siderins in histologischen Schnittpräparaten der Leber, unterteilt nach Kupffer'schen Sternzellen, portalen Makrophagen, Hepatozyten und Gallengangsepithelien (Messungen mit dem 40-Objektiv); n = 20

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Dialysedauer i.M.	Transf.-menge	Mittelwerte Absorption in Prozent				Bemerkungen
						Kupfferzellen	portale Makrophagen	Hepatozyten	Gallengangsepithelien	
1	Z.H.	m	63	3	2	17,9	5,2	9,6	6,0	-
2	S.J.	m	52	61	2,5	2,5	2,6	4,8	3,4	-
3	A.H.	w	65	1	3	5,6	4,5	6,5	6,8	-
4	M.A.	m	46	12	3	9,6	8,9	6,5	9,9	-
5	S.E.	w	68	1	4	5,4	4,8	3,8	3,8	-
6	D.C.	m	26	44	4	6,6	5,4	6,6	4,2	-
7	M.M.	m	67	2	9	26,0	22,1	24,1	15,3	Eisen i.v.
8	H.H.	m	45	12	10	14,8	8,5	12,8	8,5	-
9	K.G.	w	66	1	16	10,7	8,4	10,5	6,5	-
10	B.G.	w	64	4	18	14,1	9,7	9,3	8,6	-
11	A.P.	m	42	34	18	11,9	9,5	11,8	9,2	-
12	K.C.	m	50	11	28	29,5	20,2	31,5	15,3	Eisen i.v.
13	V.M.	w	58	72	40	33,7	23,8	32,0	13,5	Eisen i.v.
14	S.D.	m	37	51	42	18,8	6,7	13,6	7,5	Blutungen
15	B.G.	m	48	1	51	6,7	6,8	9,4	7,9	Blutungen
16	S.E.	w	56	38	52	7,9	5,0	7,6	6,8	Blutungen
17	K.D.	m	27	58	91	80,8	80,0	35,6	31,6	-
18	K.I.	w	23	74	124	60,1	54,5	41,2	42,3	-
19	H.W.	m	46	50	287	68,8	80,1	47,7	59,1	-
20	H.G.	m	47	141	320	88,3	89,6	73,6	61,9	Splenektomie
Durchschnittswerte			49,8	33,6	56,2	26,0	22,8	19,9	21,3	

TABELLE 4: Semiquantitative Bestimmung der Eisenbeladung mit der Berlinerblau-Färbung in Gewebsschnitten verschiedener Organe bei einer Absorption größer 25 Prozent; n = 7

Nr.	Name	Ge-schl.	Dialyse-dauer i.M.	Transf.-menge	Leber	Milz	Pankr.	K.-mark	Herz	Haut	Lymphkn.	Sch.-dr.
7	M.M.	m	2	9 [1)]	++	-	-	-	0	-	++	0
12	K.C.	m	11	28 [1)]	++	+++	-	-	0	-	-	-
13	V.M.	w	72	40 [1)]	++	+++	-	++	0	-	-	-
17	K.D.	m	58	91	+++	++++	++	++	0	0	++++	-
18	K.I.	w	74	124	+++	+++	++	++	0	-	-	+
19	H.W.	m	50	287	++++	++++	++++	-	+	-	-	++
20	H.G.	m	141	320 [2)]	++++	-	+++	+++	++	0	-	-

Legende: [1)] = Eisen i.v;
[2)] = Splenektomie
- = kein Präparat vorhanden

Bewertungsschema:
0 = kein Eisen
+ = etwas Eisen
++ = mittelmäßig Eisen
+++ = viel Eisen
++++ = sehr viel Eisen

TABELLE 5: Semiquantitative Bestimmung der Leberfibrose anhand von histologischen Schnittpräparaten der Leber (Ladewig-Färbung); n = 20

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Dialysedauer i.M.	Transf.-menge	Befund	Absorption in Prozent	Bemerkungen
1	Z.H.	m	63	3	2	++++	18,1	Alkoholabusus
2	S.J.	m	52	61	2,5	++	9,5	-
3	A.H.	w	65	1	3	++	10,0	-
4	M.A.	m	46	12	3	+++	4,5	-
5	S.E.	w	58	1	4	+	8,9	-
6	D.C.	m	26	44	4	++	5,6	-
7	M.M.	m	67	2	9	+++	31,4	Eisen i.v.
8	H.H.	m	45	12	10	++	10,9	-
9	K.G.	w	66	1	16	++	10,2	-
10	B.G.	w	64	4	18	++	10,2	-
11	A.P.	m	42	34	18	++	10,5	-
12	K.C.	m	50	11	28	++	26,5	Eisen i.v.
13	V.M.	w	58	72	40	++	32,3	Eisen i.v.
14	S.D.	m	37	51	42	+	13,8	Blutungen
15	B.G.	m	48	1	51	++	6,2	Blutungen
16	S.E.	w	56	38	52	+	11,9	Blutungen
17	K.D.	m	27	58	91	++	40,7	-
18	K.I.	w	23	74	124	+++	53,9	-
19	H.W.	m	46	50	287	+++	77,5	-
20	H.G.	m	47	141	320	+++	79,7	Splenektomie
Durchschnittswerte			49,8	33,6	56,2	2,2	23,6	

Legende:

Absorptionsmessung mit dem 6,3-Objektiv

Bewertungsschema:

0 = Normalbefund
\+ = leichte portale Fibrose
++ = mittelgradige portale Fibrose
+++ = ausgeprägte portale Fibrose, beginnende Zirrhose
++++ = Zirrhose

TABELLE 6: Zusammenfassung aller Funktionen, Korrelationswerte und Achsenschnittpunkte der Abbildungen 2-15

a) bei Berücksichtigung aller untersuchter Patienten
b) unter Ausschluß der Patienten mit zusätzlicher Eisenzufuhr und überdurchschnittlichen Blutverlusten

	Funktion	Korrelation (Patientenanzahl)	Schnittpunkt mit Abszisse
Abb. 2-5:			
Leber:	a) $f(x) = -9{,}24 + 11{,}13 \ln(x)$	0,76 (20)	2,2
	b) $f(x) = -11{,}19 + 13{,}27 \ln(x)$	0,89 (14)	2,3
Milz:	a) $f(x) = 7{,}05 + 10{,}07 \ln(x)$	0,75 (15)	0,5
	b) $f(x) = 5{,}26 + 11{,}53 \ln(x)$	0,88 (10)	0,6
Pankreas:	a) $f(x) = -4{,}92 + 8{,}69 \ln(x)$	0,83 (10)	1,8
	b) $f(x) = -3{,}77 + 9{,}05 \ln(x)$	0,88 (9)	1,5
Abb. 6-10:			
Kupfferzellen:	a) $f(x) = -12{,}95 + 13{,}19 \ln(x)$	0,77 (20)	2,7
	b) $f(x) = -14{,}32 + 15{,}64 \ln(x)$	0,90 (14)	2,5
Mesenchym:	a) $f(x) = -18{,}78 + 14{,}09 \ln(x)$	0,77 (20)	3,8
	b) $f(x) = -19{,}80 + 16{,}99 \ln(x)$	0,92 (14)	3,2
Parenchym:	a) $f(x) = -7{,}41 + 9{,}26 \ln(x)$	0,79 (20)	2,2
	b) $f(x) = -9{,}13 + 10{,}68 \ln(x)$	0,91 (14)	2,4
Gallengänge:	a) $f(x) = -9{,}98 + 8{,}94 \ln(x)$	0,78 (20)	3,0
	b) $f(x) = -10{,}52 + 10{,}71 \ln(x)$	0,92 (14)	2,7
			Schnittpunkt mit Ordinate
Abb. 11-14:			
Leber:	a) $f(x) = 9{,}02 + 0{,}434 (x)$	0,69 (20)	9,0
	b) $f(x) = 4{,}05 + 0{,}461 (x)$	0,84 (14)	4,1
Milz:	a) $f(x) = 28{,}3 + 0{,}282 (x)$	0,37 (15)	28,3
	b) $f(x) = 24{,}4 + 0{,}378 (x)$	0,45 (10)	24,4
Pankreas	a) $f(x) = 5{,}91 + 0{,}397 (x)$	0,84 (10)	5,9
	b) $f(x) = 7{,}61 + 0{,}407 (x)$	0,89 (9)	6,7
			Schnittpunkt mit Abszisse
Abb. 15:	a) $f(x) = -3{,}4 + 1{,}78 (x)$	0,71 (20)	1,9
	b) $f(x) = -9{,}11 + 2{,}08 (x)$	0,77 (14)	4,4

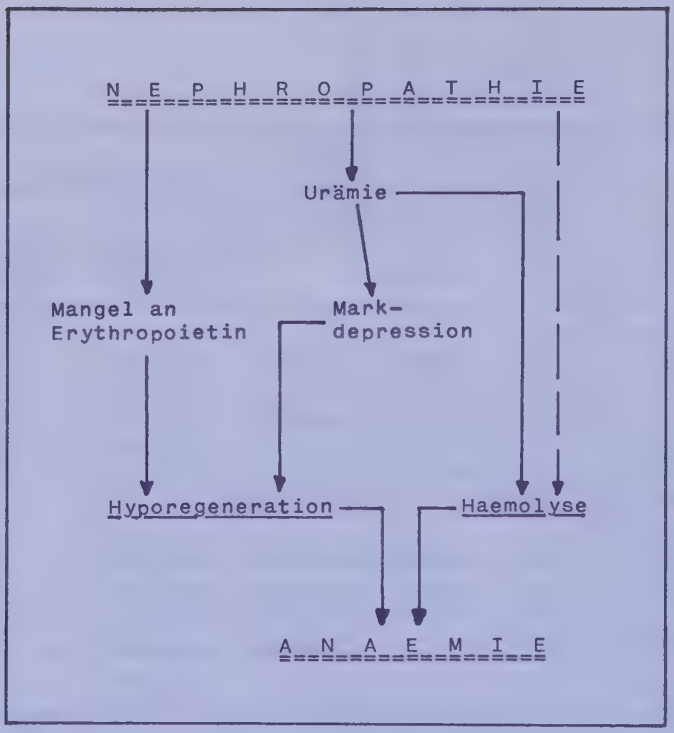


ABBILDUNG 1: Pathogenetische Faktoren der renalen Anämie (nach BLUMBERG 1972)

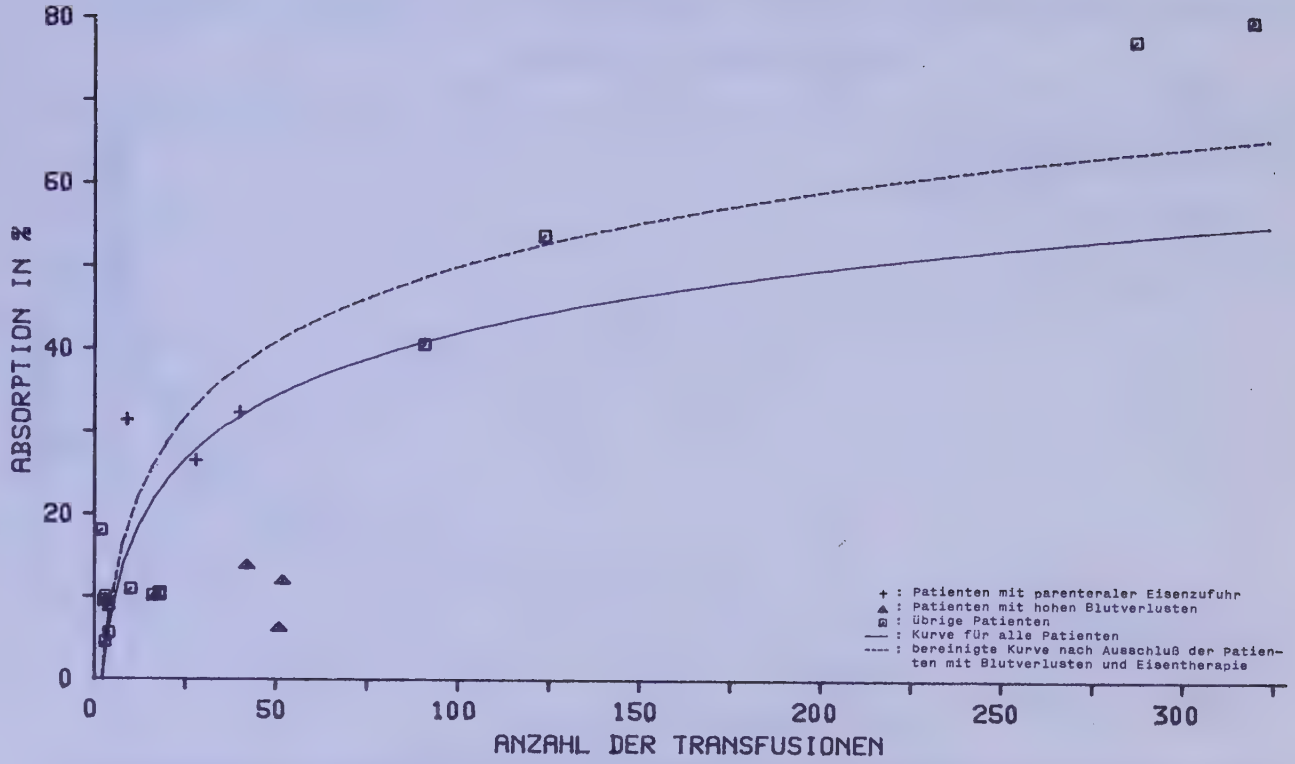


ABBILDUNG 2: Lichtabsorption des Lebergewebes in der Berlinerblau-Färbung in Relation zur Anzahl der verabreichten Transfusionen (n = 20)

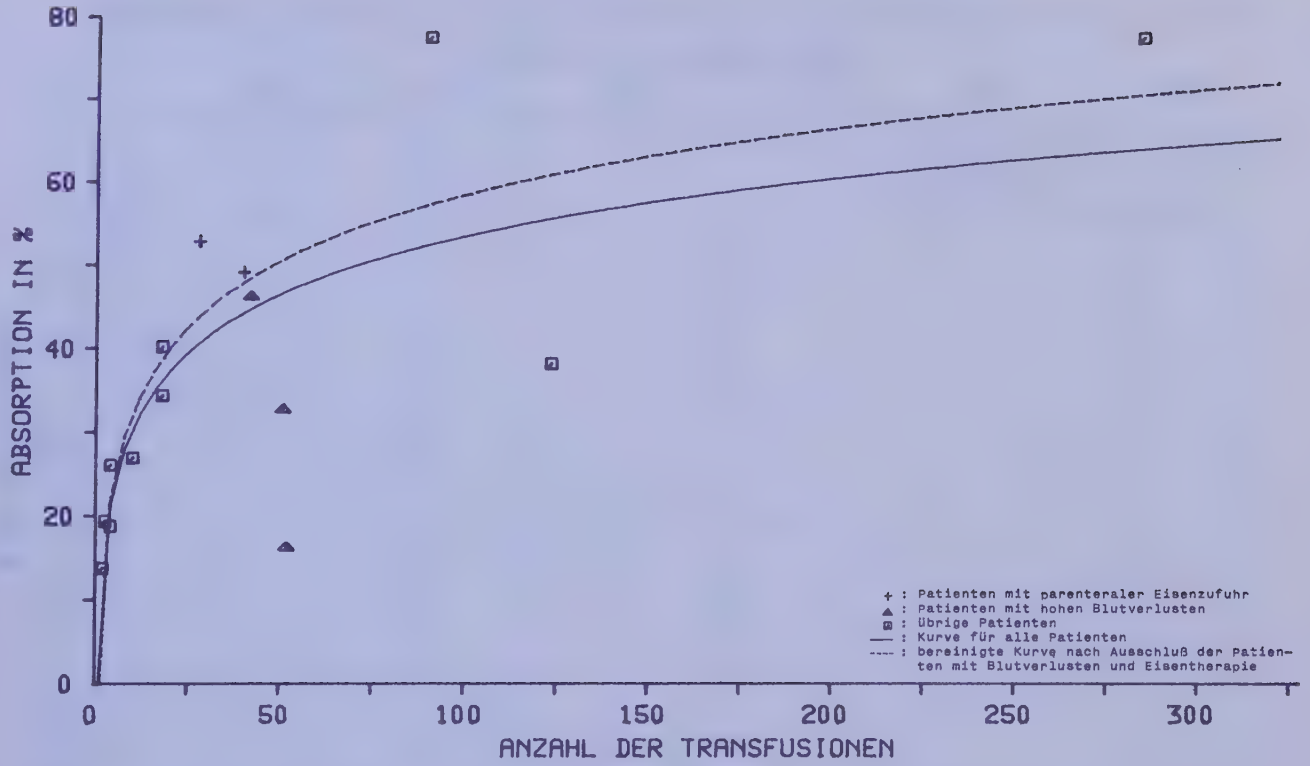


ABBILDUNG 3: Lichtabsorption des Milzgewebes in der Berlinerblau-Färbung in Relation zur Anzahl der verabreichten Transfusionen (n = 15)

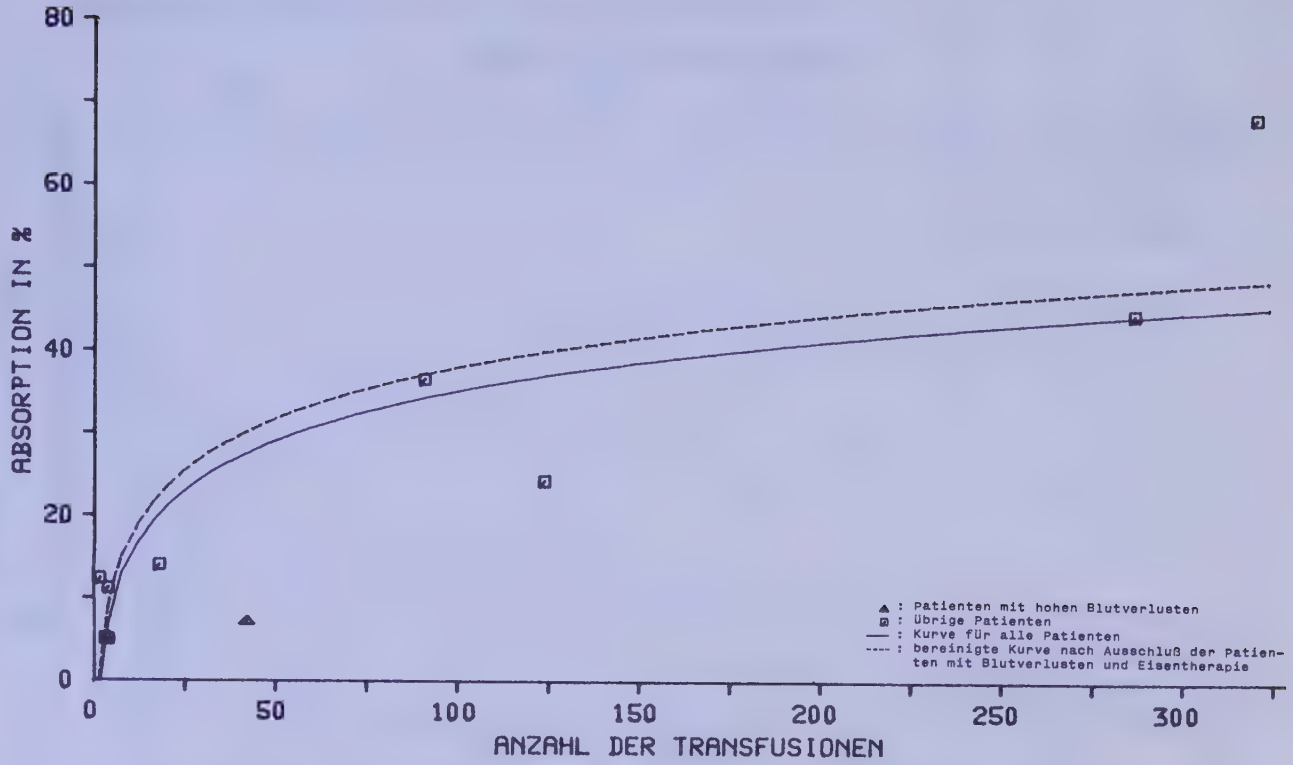


ABBILDUNG 4: Lichtabsorption des Pankreasgewebes in der Berlinerblau-Färbung in Relation zur Anzahl der verabreichten Transfusionen (n = 10)

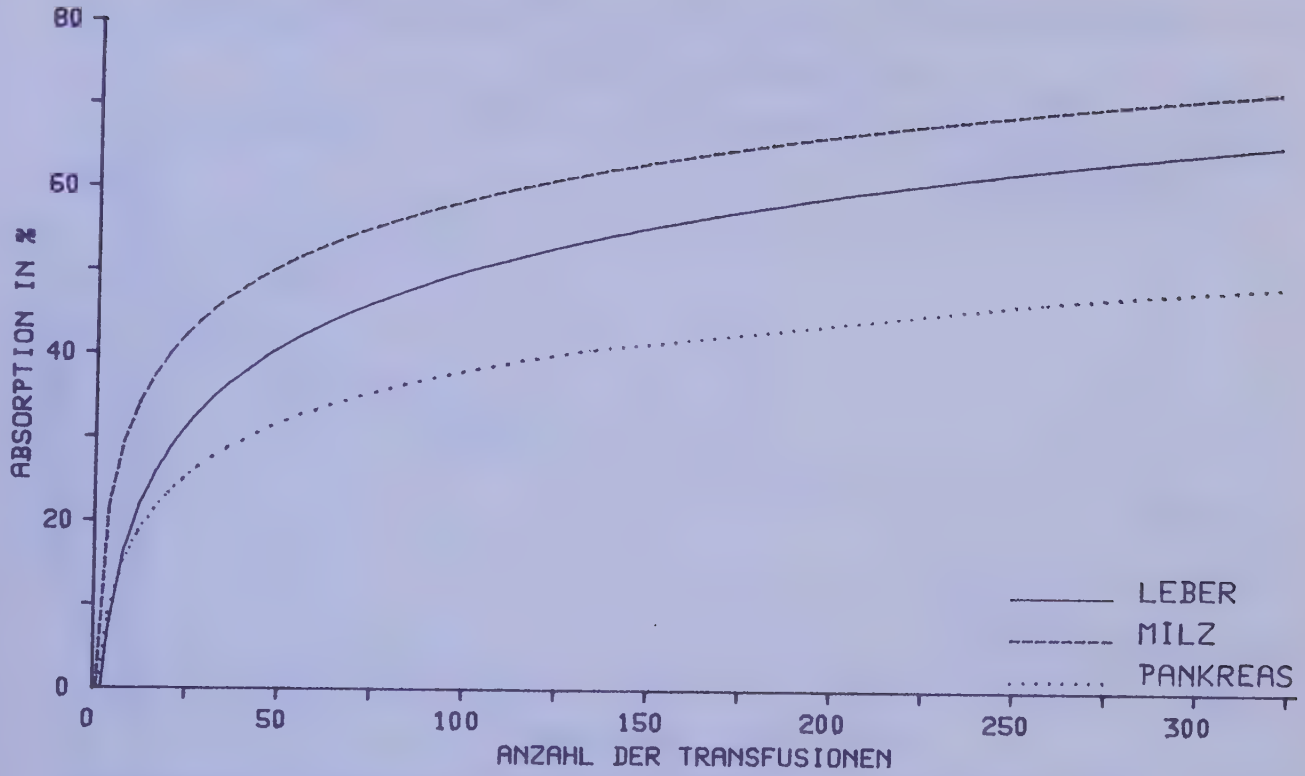


ABBILDUNG 5: Zusammenfassung der bereinigten Kurven der Abbildungen 2 bis 4 (Leber: n = 14; Milz: n = 10; Pankreas: n = 9)

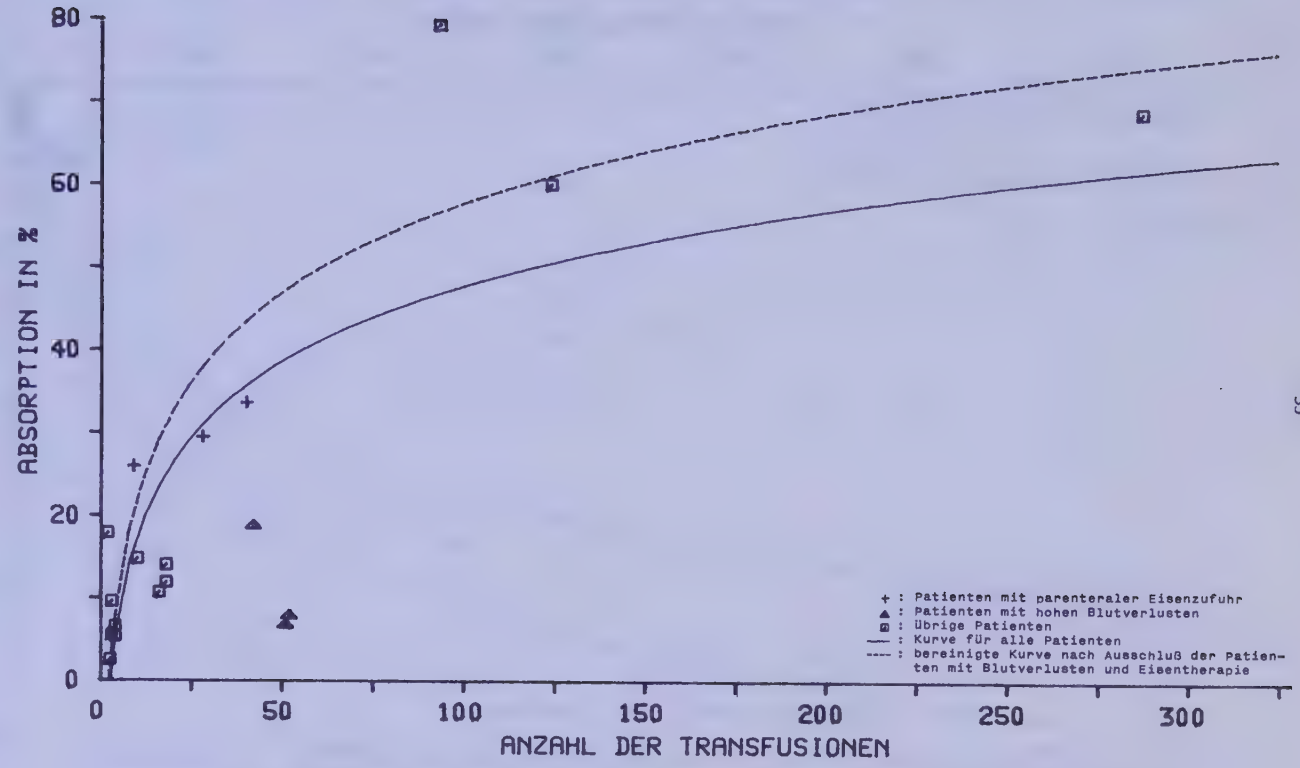
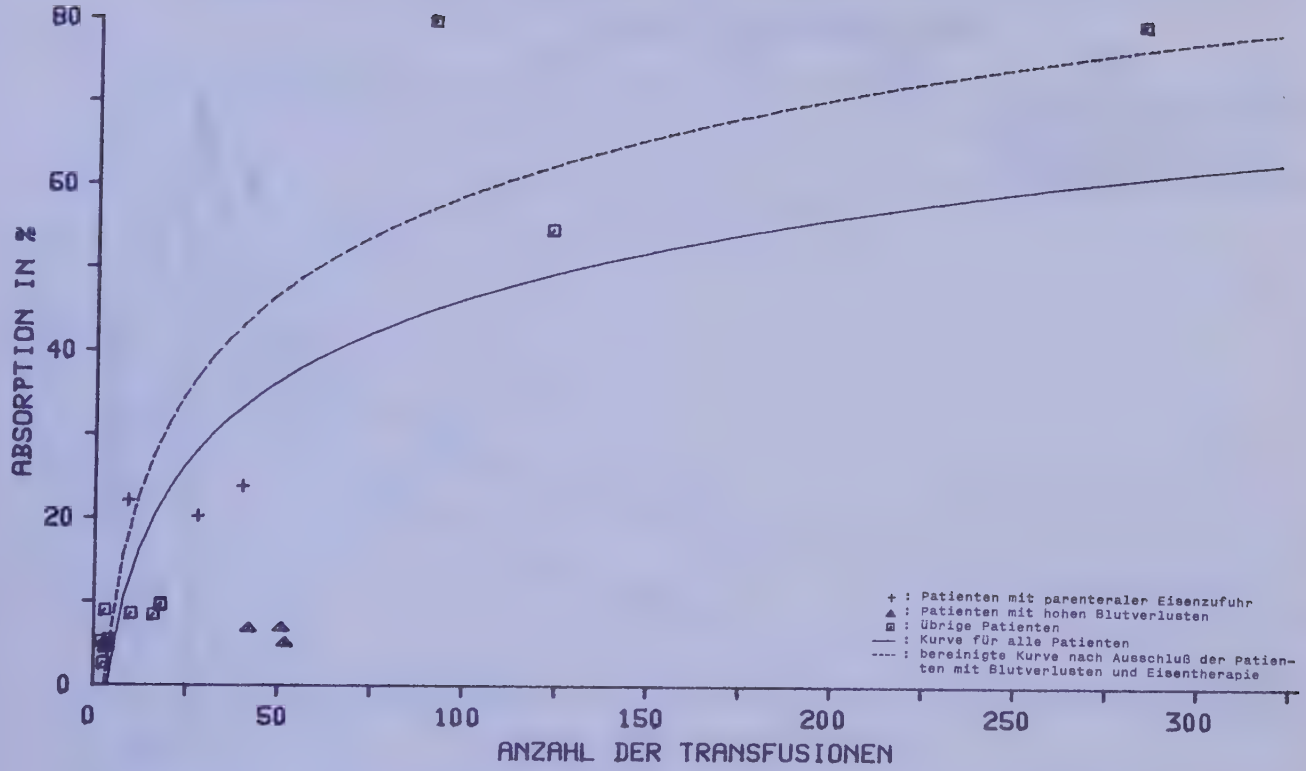


ABBILDUNG 6: Lichtabsorption der Kupffer'schen Sternzellen in der Berlinerblau-Färbung in Relation zur Anzahl der verabreichten Transfusionen (n = 20)



ABBILDUNGEN 7: Lichtabsorption der portalen Makrophagen in der Berlinerblau-Färbung in Relation zur Anzahl der verabreichten Transfusionen (n = 20)

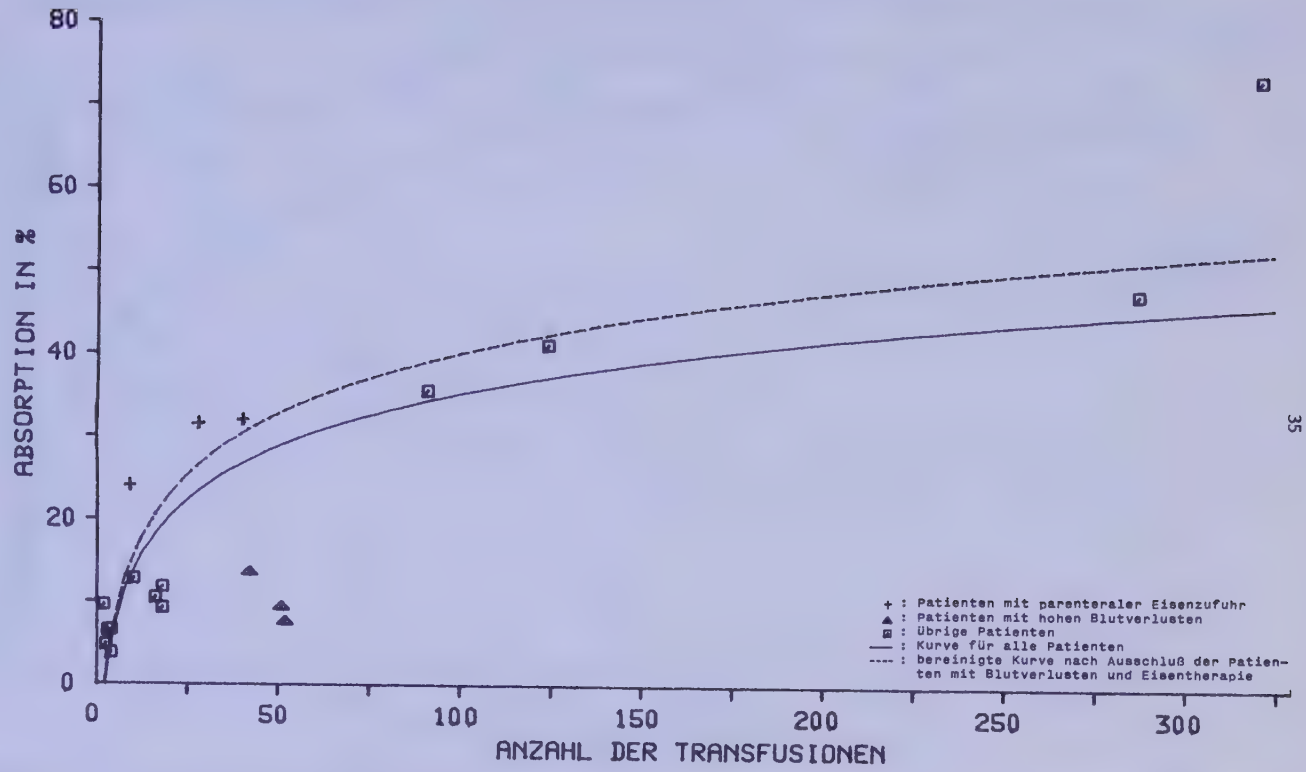


ABBILDUNG 8: Lichtabsorption der Hepatozyten in der Berlinerblau-Färbung in Relation zur Anzahl der verabreichten Transfusionen (n = 20)

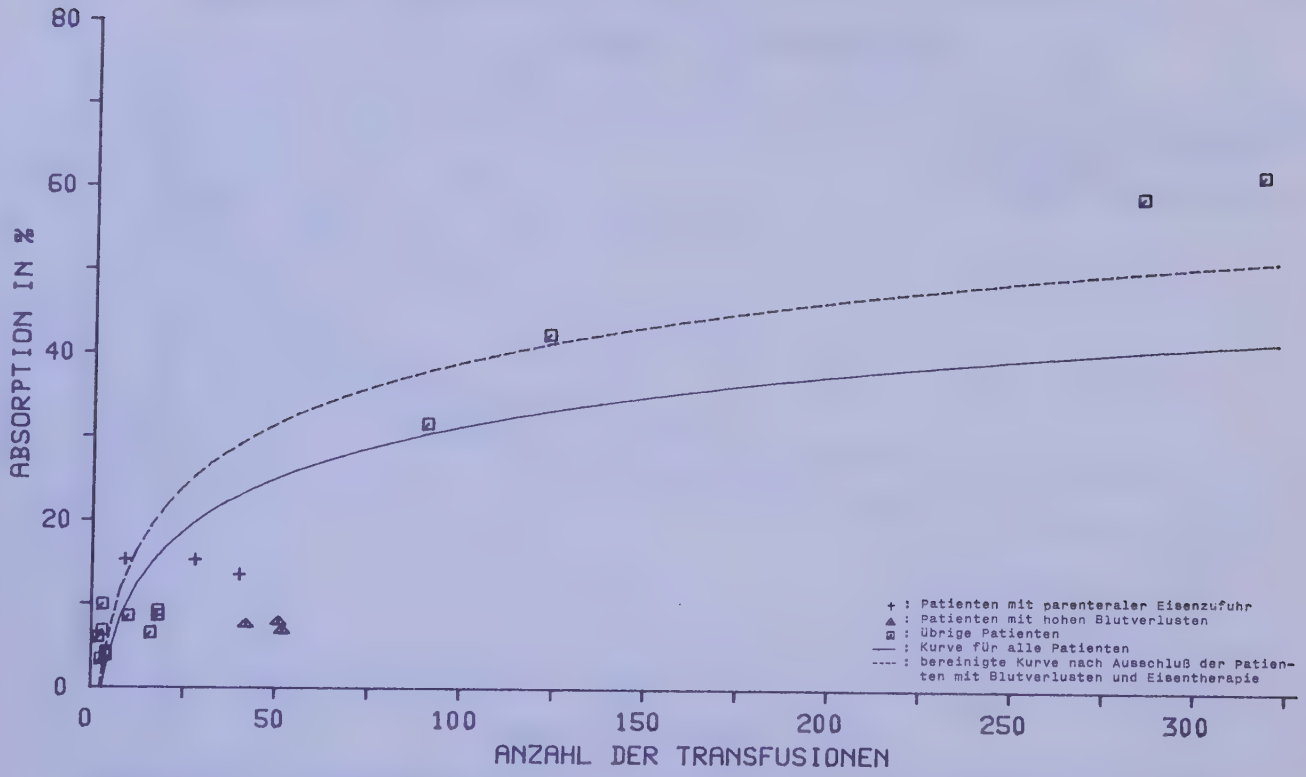


ABBILDUNG 9: Lichtabsorption der Gallengangsepithelien in der Berlinerblau-Färbung in Relation zur Anzahl der verabreichten Transfusionen (n = 20)

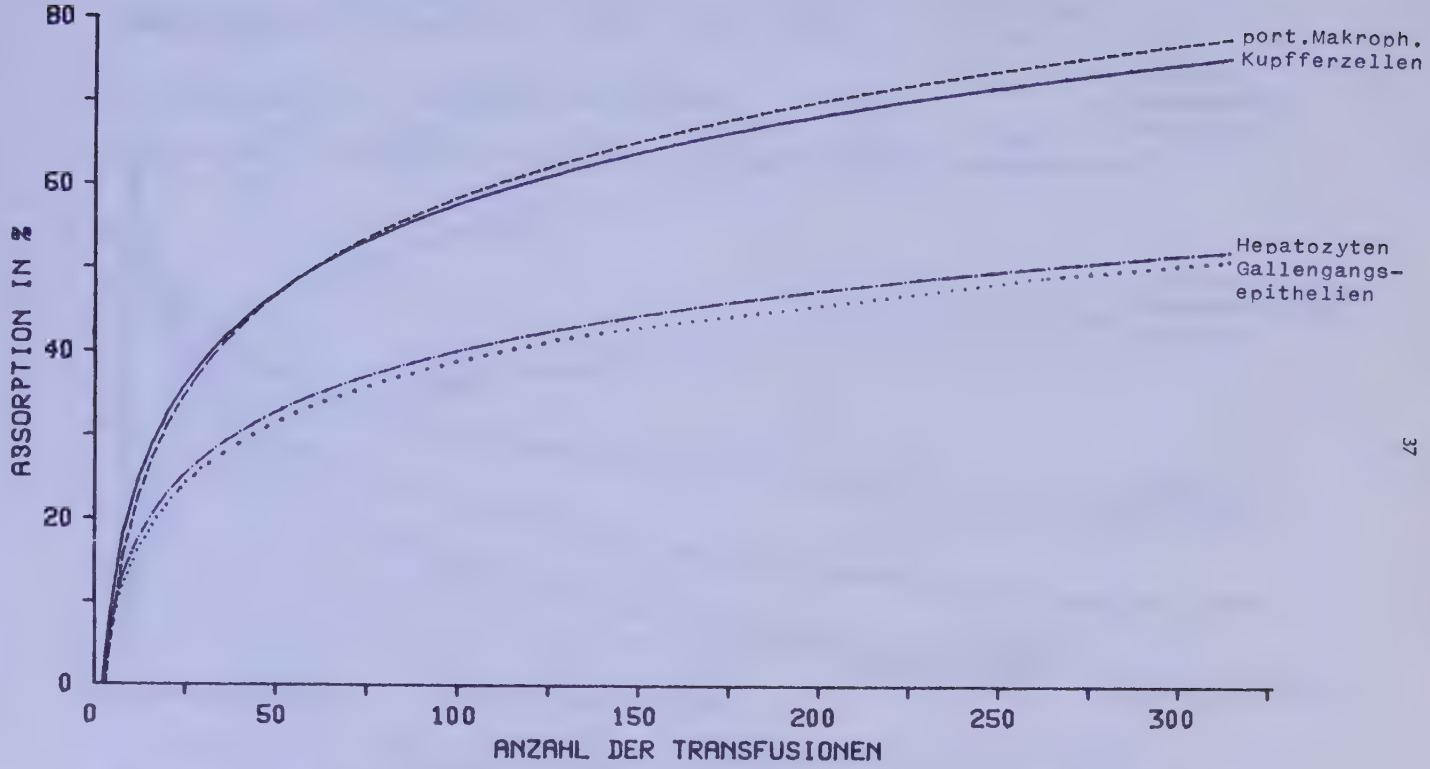


ABBILDUNG 10: Zusammenfassung der bereinigten Kurven der Abbildungen 6 bis 9 (n = 14)

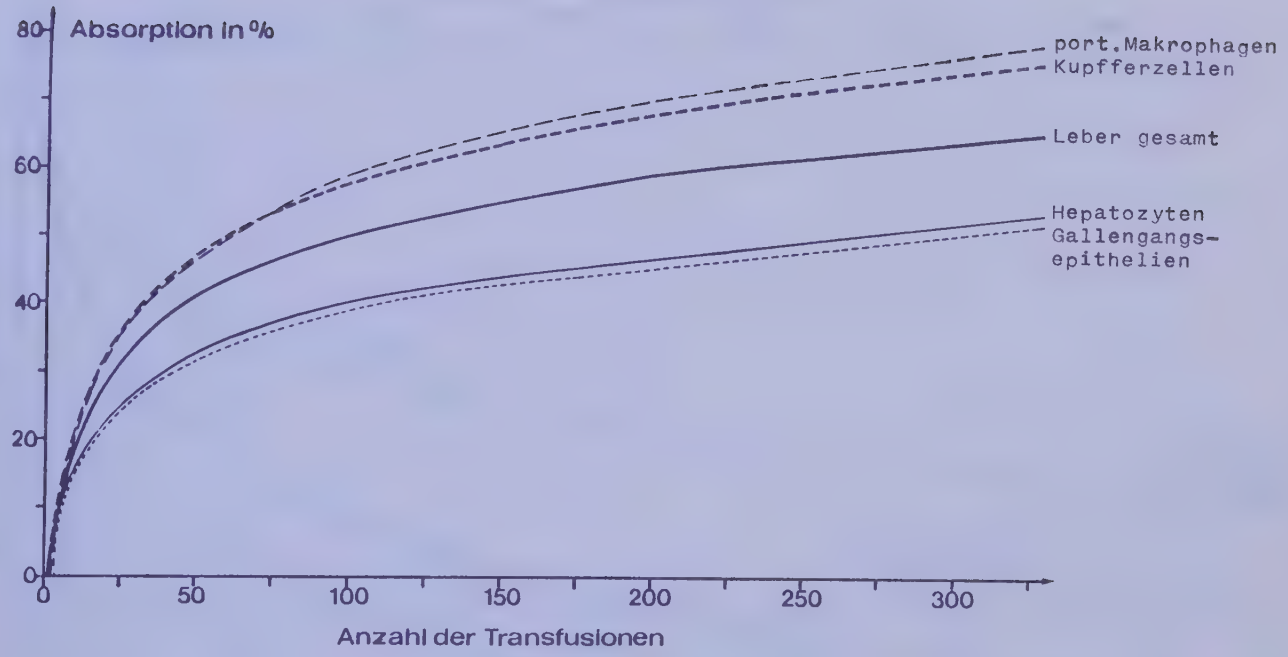


ABBILDUNG 10a: Lichtabsorption in der Berlinerblau-Färbung als Maß für die Transfusionssiderose in verschiedenen Zellsystemen der Leber

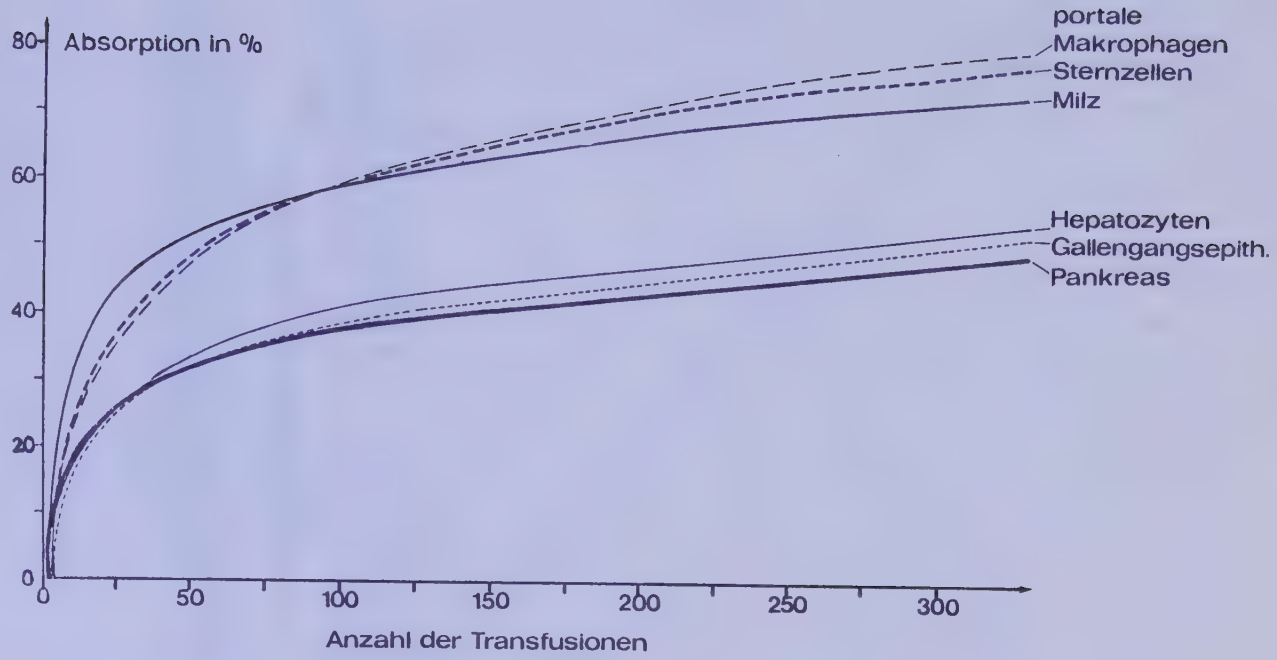


ABBILDUNG 10b: Lichtabsorption in der Berlinerblau-Färbung als Maß für die Transfusionssiderose in Milz und Pankreas im Vergleich zu verschiedenen Zellsystemen der Leber

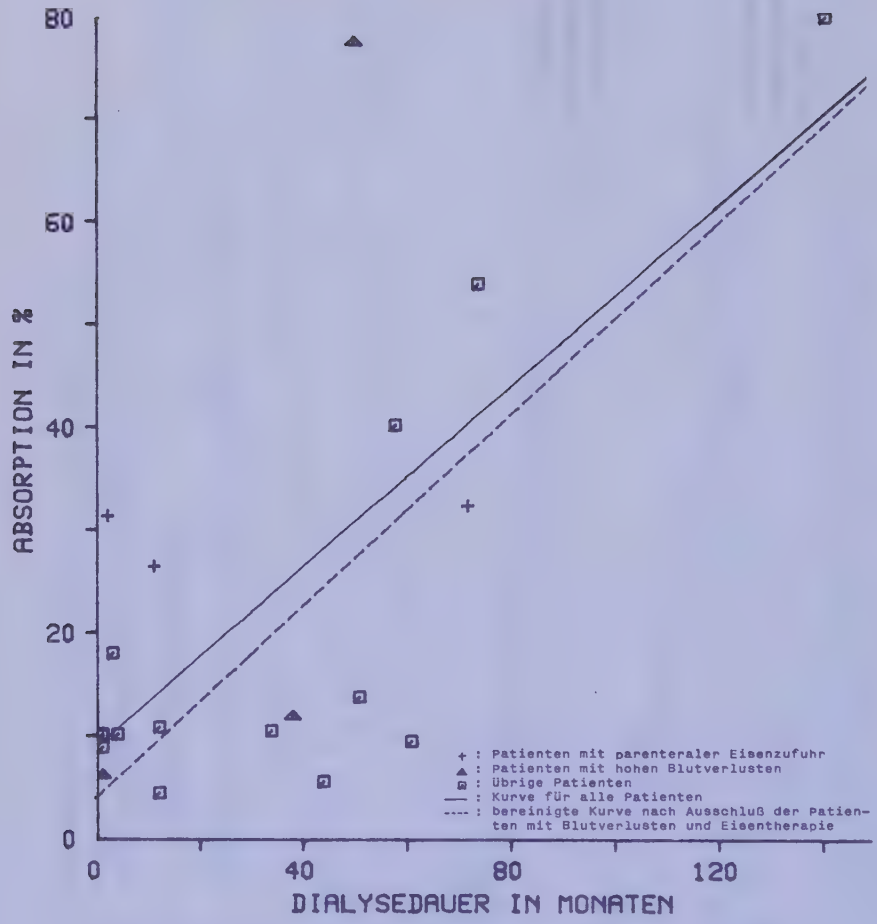


ABBILDUNG 11: Gegenüberstellung der Lichtabsorption in histologischen Schnittpräparaten der Leber und der Dialysedauer in Monaten; n = 20

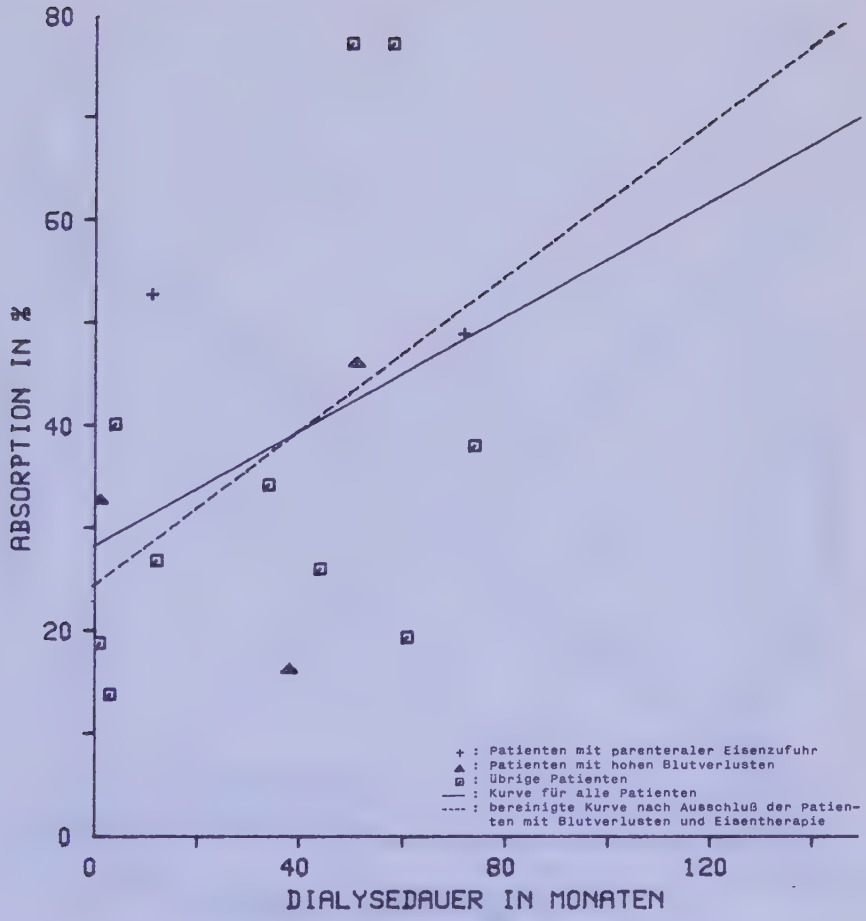


ABBILDUNG 12: Gegenüberstellung der Lichtabsorption in histologischen Schnittpräparaten der Milz und der Dialysedauer in Monaten; n = 15

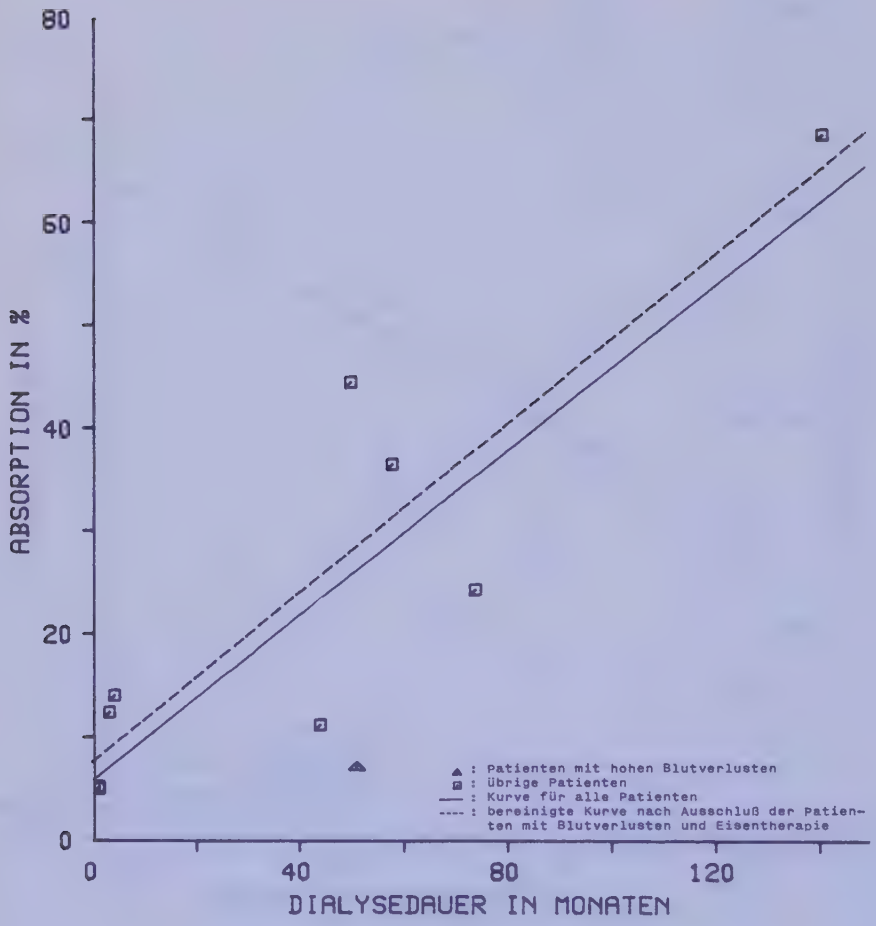


ABBILDUNG 13: Gegenüberstellung der Lichtabsorption in histologischen Schnittpräparaten des Pankreas und der Dialysedauer in Monaten; n = 10

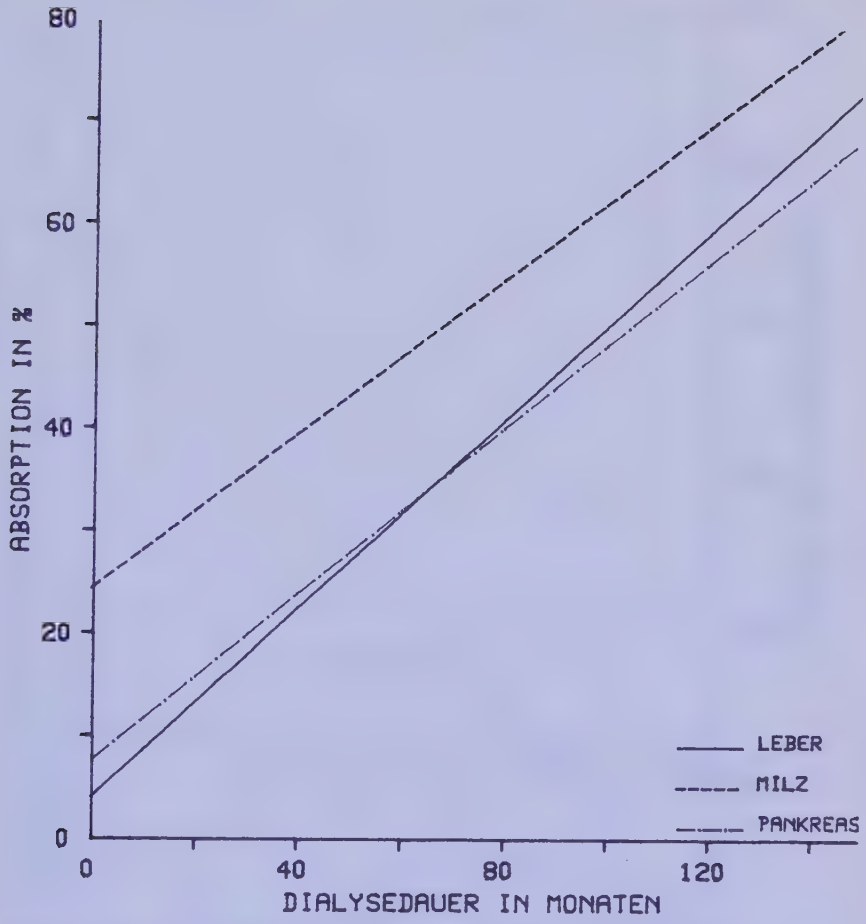


ABBILDUNG 14: Zusammenfassung der bereinigten Kurven der Abbildungen 11 bis 13; Leber: n = 14; Milz: n = 10; Pankreas: n = 9

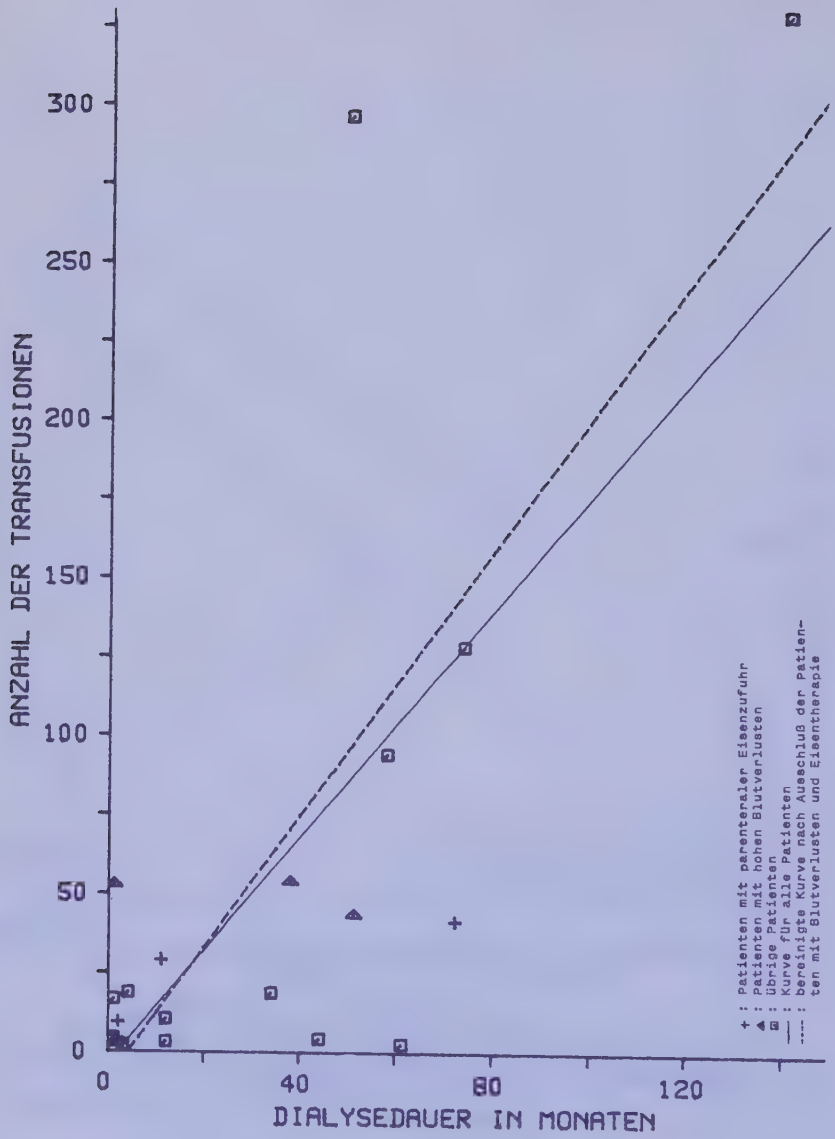


ABBILDUNG 15: Gegenüberstellung der Dialysedauer in Monaten und der Anzahl der verabreichten Transfusionen; n = 20

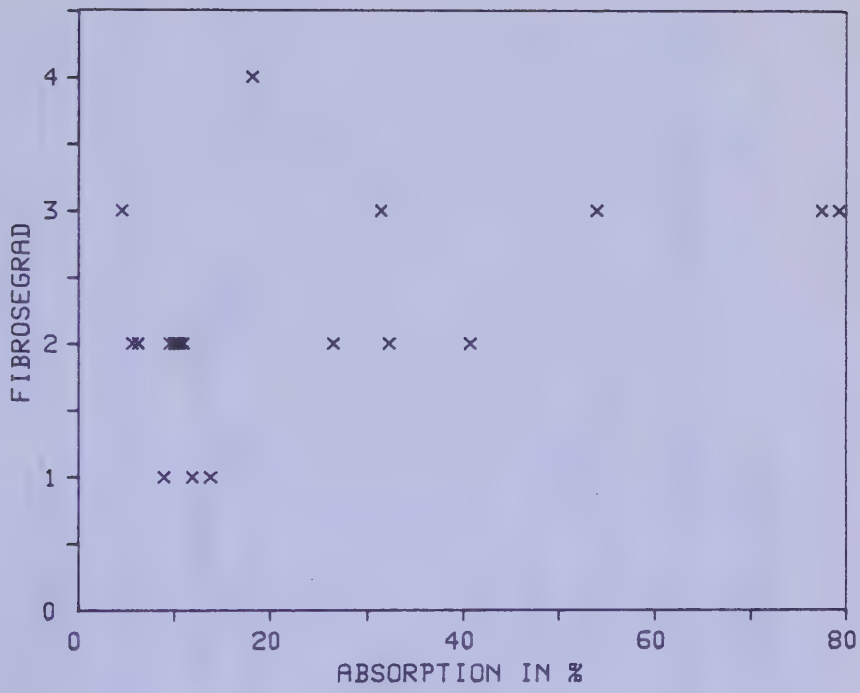


ABBILDUNG 16: Vergleich zwischen der Lichtabsorption in histologischen Schnittpräparaten der Leber und dem semiquantitativ bestimmten Grad der Leberfibrose; n = 20

Fibrosegrad: 0 = Normalbefund
1 = leichte portale Fibrose
2 = mittelgradige portale Fibrose
3 = ausgeprägte portale Fibrose
4 = Zirrhose

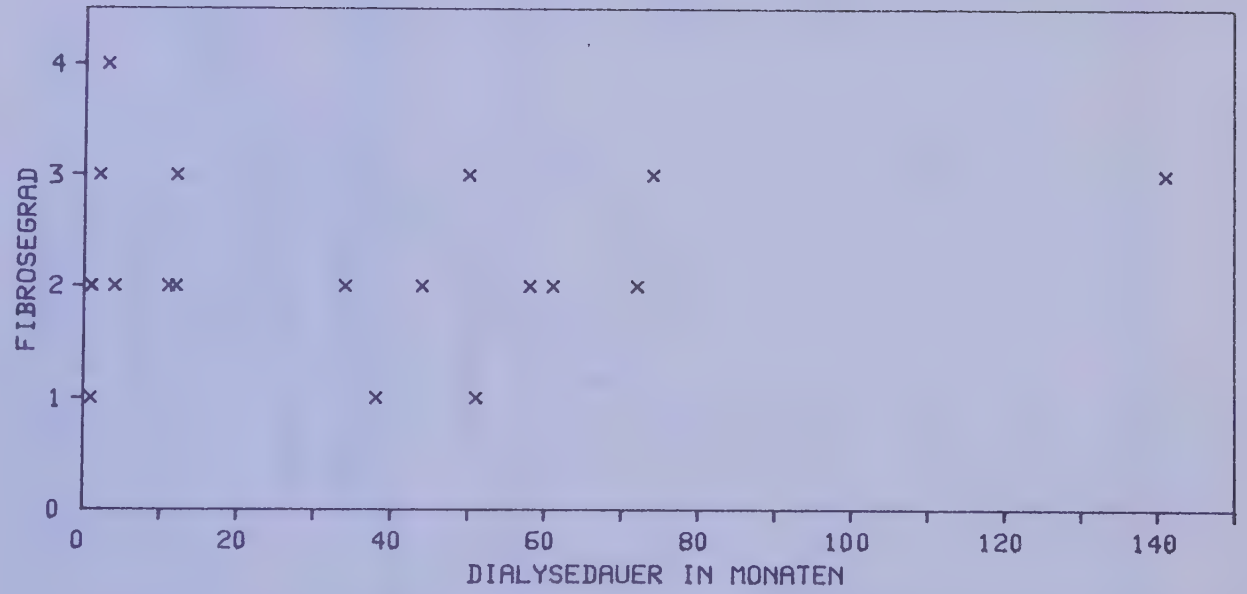


ABBILDUNG 17: Vergleich zwischen der Dialysedauer in Monaten und dem semiquantitativ bestimmten Grad der Leberfibrose; n = 20

Fibrosegrad: 0 = Normalbefund
1 = leichte portale Fibrose
2 = mittelgradige portale Fibrose
3 = ausgeprägte portale Fibrose
4 = Zirrhose

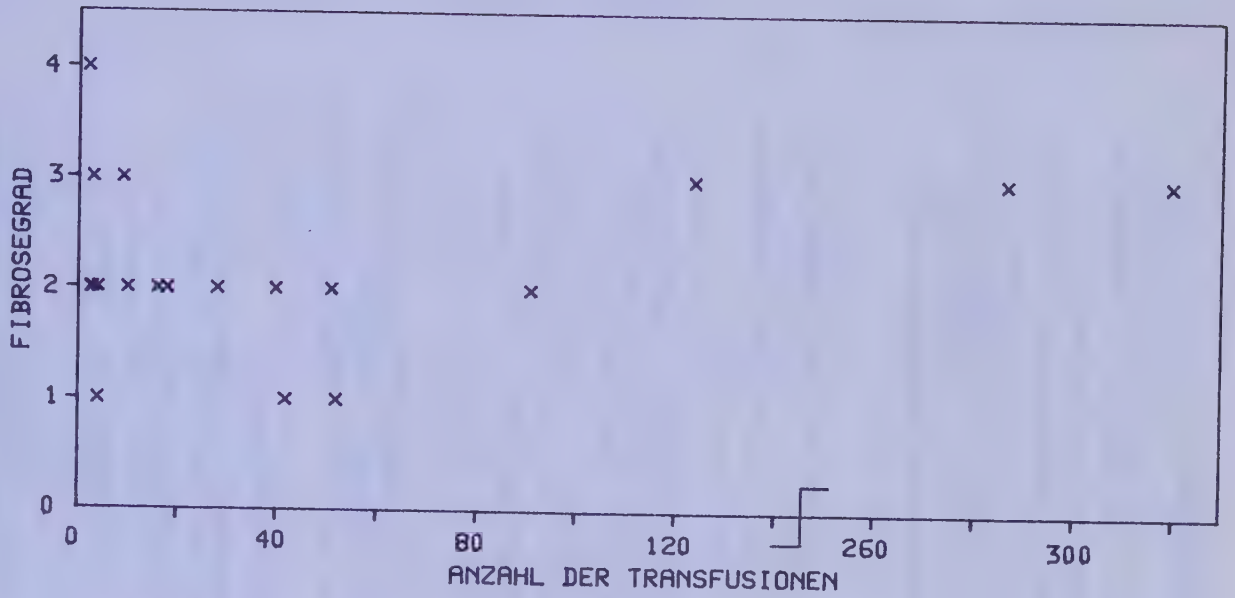


ABBILDUNG 18: Vergleich zwischen der Anzahl der verabreichten Transfusionen und dem semiquantitativ bestimmten Grad der Leberfibrose; n = 20

Fibrosegrad: 0 = Normalbefund
1 = leichte portale Fibrose
2 = mittelgradige portale Fibrose
3 = ausgeprägte portale Fibrose
4 = Zirrhose

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMSON, J.W.; ESCHBACH, J.; FINCH, C.A.:
The kidney and erythropoiesis.
Am J Med 44, 725-733 (1968)

2. ALI, M.; FAYEMI, A.O.; RIGOLOSI, R.; FRASCINO, J.; MARSDEN, T.; MALCOLM, D.:
Hemosiderosis in haemodialysis patients.
JAMA 244, 343-345 (1980)

3. BAKER, L.R.; CATTELL, W.R.; CHILD, J.A.; SAVIDIE, E.:
Iron therapy in maintenance haemodialysis.
Clin Sci 48, 529-532 (1975)

4. BAKER, L.R.; BARNETT, B.; BROZOVICH, W.R.; CATTELL, W.R.; ACKRILL, P.; McALISTER, J.; NIMMON, C.:
Hemosiderosis in an patient on regular hemodialysis: treatment by desferrioxamine.
Clin Nephrol 6, 326-328 (1976)

5. BARBER, N.D.; NAKAMOTE, S.; McCORMACK, L.J.; KOLOFF, W.J.:
Pathologic anatomy of 13 patients after prolonged periodic hemodialyses.
Trans Am Soc Intern Organs 9, 21-27 (1963)

6. BARRY, M.; SHERLOCK, S.:
Measurement of liver-iron concentration in needle-biopsy specimens.
Lancet 1, 100-103 (1971)

7. BELL, J.D.; KINCAID, W.R.; MORGAN, R.G.; BUNCE, H.; ALPERIN, J.B.; SARLES, H.E.; REMMERS jr., A.R.;:
Serum ferritin assay and bone-marrow iron stores in patients on maintenance hemodialysis.
Kidney Int 17, 237-241 (1980)

8. BERNAT, J.:

Eisenstoffwechsel

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - New York, 1981, S. 97

9. BLUMBERG, A.; CHAPPIUS, CH.:

Die enterale Eisenresorption bei der chronischen Niereninsuffizienz unter Langzeitdialyse-Behandlung - Messungen mit dem Ganzkörperzähler.

Klin Wochenschr 49, 41-46 (1971)

10. BLUMBERG, A.:

Die renale Anämie

Hans Huber, Bern, 1971, S. 12-14

11. BLUMBERG, A.:

Die Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz.

Schweiz Med Wochenschr 102, 1044-1049

12. BLUMBERG, A.:

Renale Anämie und Thrombopathie.

Verh Dtsch Ges Inn Med 80, 625-628 (1974)

13. BODDY, K.; LAWSON, D.H.; LINTON, A.L.; WILL, G.:

Iron metabolism in patients with chronic renal failure.

Clin Sci 39, 115-121 (1970)

14. BODDY, K.; KING, P.C.; WILL, G.; LINTON, A.; LAWSON, D.H.:

Iron metabolism with particular reference to chronic renal failure and haemodialysis.

Br J Radiol 43, 286-287 (1970)

15 BOLCK, F.; MACHNICK, G.:

Lebensveränderungen bei Störungen des Eisenstoffwechsels.

in: DÖRR, SEIFERT, UEHLINGER: Patholo-

gische Anatomie, ein Lehr- und Nachschlagwerk, Bd. 10, S. 194-206

Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1978

16. BREGMAN, H.; WINCHESTER, J.F.; KNEPSHIELD, J.H.; GEFLAND, M.C.; MANZ, H.J.; SCHREIBNER, G.E.:

Iron-overload-associated myopathy in patients on maintenance hemodialysis: A histocompatibility-linked order.

Lancet 25, 882-885 (1980)

17. BRITTENHAM,G.M.; FARRELL, D.E.; HARRIS, J.W.; FELDMAN, E.S.; DANISH, H.E.; MUIR, W.A.; TRIPP, J.H.; BELLON, E.M.:

Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores.

N Engl J Med 307, 1671-1675 (1982)

18. BROZOVICH, B.; CATTELL, W.R.; COTTRALL, M.F.; GWYTHER, M.M.; McMILLAN, J.M.; MALPAS, J.S.; SALSBURY, A.; TROTT, N.G.:

Iron metabolism in patients undergoing regular dialysis therapy.

Br Med J 1, 695-698 (1971)

19. BUDDECKE, E.:

Pathobiochemie, ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte

de Gruyter, Berlin - New York, 1978, S.296

20. CARTER, R.A.; HAWKINS, J.B.; ROBINSON, B.H.:

Iron metabolism in the anemia of chronic renal failure. Effects of dialysis and of parenteral iron.

Br Med J 3, 206-210 (1969)

21. CHAPMAN, R.W.; WILLIAMS, G.; BYDDER, G.; DICK, R.; SHERLOCK, S.; KREEL, L.:

Computed tomography for determining liver iron content in primary haemochromatosis.

Br Med J 280, 440-442 (1980)

22. COMTY, C.M.; MARRUBIO, T.; KJELLSEN, D.; SHAPIRO, F.L.:

Iron overload in chronic hemodialysis Patients.

Kidney Int 14, 673 (1978)

23. COMTY, C.M.; McDADE, D.; KAYE, M.:

Anemia and iron requirements of patients treated by maintenance hemodialysis.

Trans Am Soc Artif Intern Organs 14, 426-433 (1968)

24. COTTIER, H.:

Transfusionssiderose und allgemeine Hämochromatose.

Schweiz Med Wochenschr 82, 873-877 (1952)

25. CROCKETT, R.E.; BAILLOD, R.A.; LEE, B.N.; MOORHEAD, J.F.; STEVENSON, C.M.; VARGHESE, Z.; SHALDON, S.:

Maintenance of fifty patients on intermitted haemodialysis without blood transfusion.

Proc Eur Dial Transplant Assoc 4, 17-21 (1967)

26. DeGOWIN, R.L.; LOVENDER, A.R.; FORLAND, M.; CHARLESTON, D.; GOTTSCHALK, A.:

Erythropoiesis and erythropoietin in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis and testosterone.

Ann Intern Med 72, 913-918 (1970)

27. DESFORGES, J.F.; DAWSON, J.P.:

The anemia of renal failure.

Arch Intern Med 101, 326-332 (1958)

28. DÖKERT, B.; SCHWENKE, R.:

Zur Pathogenese, Klinik und Therapie der Siderophilie (Hämochromatose).

Z Aerztl Fortbild 65, 881-887 (1971)

29. DUBIN, I.N.:

Idiopathic hemochromatosis and transfusion siderosis.

Am J Clin Pathol 25, 514-542 (1955)

30. EDWARDS, M.S.; PEGRUM, G.D.; CURTIS, I.R.:

Iron therapy in patients on maintenance haemodialysis.

Lancet 2, 491-493 (1970)

31. ERSLEV, A.J.:

Erythropoietic function in uremic rabbits: II. Effect of nephrectomy on red cell production and iron metabolism.

Acta Haematol (Basel) 23, 226-235 (1960)

32. ESCHBACH, J.W.; FUNK, D.; ADAMSON, J.; KUHN, J.; SCRIBNER, B.H.; FINCH, C.A.:

Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis.

N Engl J Med 276, 653-658 (1967)

33. ESCHBACH, J.W.; ADAMSON, J.; COOK, J.D.:

Disorders of red blood cell production in uremia.

Arch Intern Med 126, 812-815 (1970)

34. ESCHBACH, J.W.; COOK, J.D.; FINCH, C.A.:

Iron absorption in chronic renal disease.

Clin Sci 38, 191-196 (1970)

35. ESCHBACH, J.W.; HARKER, L.A.; DALE, D.C.:

The hematological consequences of renal failure.

The Kidney II, 1522-1541 (1976)

36. ESCHBACH, J.W.; COOK, J.D.; SCRIBNER, B.H.; FINCH, C.A.:

Iron balance in haemodialysis patients.

Ann Intern Med 87, 710-713 (1977)

37. ESCRIBANO MORA, L.; SANZ GUAJARDO, A.:
Hemodiálisis periódica, anemia y déficit de hierro. Aspectos etiopatogénicos, diagnosticos y therapéuticos.
Rev Clin Esp 149, 217-221 (1978)

38. ESSER, U.; BRASS, H.; SPICHER, K.:
Die aplastische Anämie bei Niereninsuffizienz - eine inhibitorische Wirkung des Urämieserums auf Erythropoietin?
Klin Wochenschr 48, 92-95 (1970)

39. EVANS, D.B.; CLARKSON, E.M.; CURTIS, I.R.:
Blood loss using modified two layer Kiil dialyzer.
Br Med J 2, 651-653 (1967)

40. FINCH, S.C.; FINCH, C.A.:
Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease.
Medicine 34, 381-430 (1955)

41. FINCH, C.A.; DEUBELBEISS, K.; COOK, J.D.; ESCHBACH, J.W.; HARKER, L.A.; FUNK, D.D.; MARSAGLIA, G.; HILLMAN, R.S.; SLICHTER, S.; ADAMSON, J.W.; GANZONI, A.; GIBLETT, E.R.:
Ferrokinetics in man.
Medicine 49, 17-53 (1970)

42. FINCH, C.A.:
The detection of iron overload.
N Engl J Med 307, 1702-1704 (1982)

43. GALLAGHER, N.I.; McCARTHY, J.M.; LANGE, R.D.:
Observations on erythropoietic-stimulating-factor (ESF) in the plasma of uremic and nonuremic anemic patients.
Ann Intern Med 52, 1201-1212 (1960)

44. GEDIGK, P.; BECHTERSHEIMER, H.; TOTOVIC, V.:

Morphologie des gestörten Eisenstoffwechsels.

Verh Dtsch Ges Inn Med (SCHLEGEL, B., Hrsg.), J.F. Bergmann Verlag, München, 1978, S. 28-46

45. GOKAL, R.; MILLARD, P.R.; WEATHERALL, D.J.; CALLENDER, S.T.E.; LEDINGHAM, J.G.G.; OLIVER, D.O.:

Iron metabolism in haemodialysis patients - A study of the management of iron therapy and overload.

Q J Med 48, 369-391 (1979)

46. GOKAL, R.; WEATHERALL, D.J.; BUNCH, C.:

Iron induced increase in red cell size in haemodialysis patients.

Q J Med 48, 393-401 (1979)

47. GORDON, A.S.; COOPER, G.W.; ZANJANI, E.D.:

The kidney and erythropoiesis.

Semin Hematol 4, 337-358 (1967)

48. GRACE, N.D.; POWELL, L.W.:

Iron storage disorders of the liver.

Gastroenterology 64, 1257-1283 (1974)

49. GRAL, T.; SCHROTH, P.:

Transfusion, transferrin saturation and erythropoietic activity in longterm hemodialyzed uremic patients.

Am J Med Sci 260, 230-236 (1970)

50. HARDEN, L.B.; GLUCK, R.S.; SALCEDO, J.R.:

Simultaneos hemodialysis and exchange transfusion in hemolytic uremic syndrome.

Clin Pediatr (Phila) 19, 640-642 (1980)

51. HAUSMANN, K.; KUSE, R.; MEINECKE, K.H.; BARTELS, K.; HEINRICH, H.C.:

Diagnostische Kriterien des prälatenten, latenten und manifesten Eisenmangels.

52. HAWKINS, J.B.; CARTER, R.A.; PHILIP, H.; ROBINSON, B.H.B.:

Iron retention and utilization in chronic uremia.

4th Internat Congr Nephrol Stockholm (1967)

53. HEINECKE, G.; FINKE, K.; KONNER, K.; RATH, K.; SCHULZ, E.:

Zur Frage der Wirksamkeit einer oralen Eisensubstitution bei Dauerdialysepatienten.

Klin Wochenschr 52, 979-982 (1974)

54. HOCKEN, A.G.; MARWAH, P.K.:

Iatrogenic contribution to anemia of chronic renal failure.

Lancet 23, 164-165 (1971)

55. HOUANG, M.T.W.; AROZENA, X.; SKALICKA, A.; HUEHNS, E.R.; SHAW, D.G.:

Correlation between computed tomographic values and liver iron content in thalassaemia major with iron overload.

Lancet 1, 1322-1323 (1979)

56. HÜTTEROTH, Th.; KORB, A.; STROHMEYER, G.:

Vergleichende histochemische und biochemische Eisenbestimmungen im menschlichen Lebergewebe.

Klin Wochenschr 49, 1074-1077 (1971)

57. JACOBSEN, L.O.; GOLDWASSER, E.; FRIED, W.; PLZAK, L.:

Role of the kidney in erythropoiesis.

Nature 179, 633-634 (1957)

58. JONTOFSOHN, R.; JUNKERS, K.; MÜLLER, H.; HEINZE, V.; KLUTHE, R.:

Serumtransferin, Eiweißernährung und Eisenstoffwechsel bei chronisch hämodialysierten Patienten.

Klin Wochenschr 52, 398-399 (1974)

59. JUNKERS, K.; JONTOFSOHN, R.; KLEIN, G.; HEINZE, V.:

Parenterale Eisensubstitution zur Behandlung der Anämie bei chronisch dialysierten Patienten.

Med Welt 24, 1024-1044 (1973)

60. KALK, H.:

Die Klinik der Hämochromatose.

in: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (XVII. Kongreß Stuttgart-Bad Canstatt), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1953, S. 48-70

61. KALK, H.:

Zur Klinik der Siderophilie (Hämochromatose).

in: Akute und chronische Leberkrankheiten (BEGEMANN, H.; KÜHN, H.A.; MANCKE, R.; Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966, S. 34-40

62. KALTWASSER, J.P.:

Transfusions-Eisenüberladung - harmlos oder mit klinischen Auswirkungen?

Inn Med 8, 213-215 (1981)

63. KAYE, M.:

The anemia associated with renal disease.

J Lab Clin Med 52, 83-100 (1958)

64. KOCH, K.M.; PATYNA, W.D.; SHALDON, S.; WERNER, E.:

Anemia of the regular hemodialysis patient and its treatment.

Nephron 12, 405-419 (1974)

65. KOCH, K.M.; BECHSTEIN, P.B.; FASSBINDER, W.; KALTWASSER, J.P.; WERNER, E.; SCHÖPPE, W.:

Eisenbilanz in der chronischen Niereninsuffizienz.

Nieren- und Hochdruckkrh Deisenhofen 6, 180-184 (1977)

66. KOTHARI, T.; SWAMY, A.P.; LEE, J.C.K.; MANGLA, J.C.; CESTERO, R.V.M.:

Hepatic hemosiderosis in maintenance hemodialysis (MHD) patients.

Dig Dis Sci 25, 363-368 (1980)

67. KRANTZ, S.B.:

Current status of erythropoietin.

Med Clin North Am 54, 173-181 (1970)

68. LANGENBECKER, R.E.; GOFFINET, I.A.; HENDLER, E.D.:

Blood loss during maintenance hemodialysis.

Trans Am Soc Artif Intern Organs 20, 135-139 (1974)

69. LANGER, R.:

Transfusionssiderose und idiopathische Hämochromatose - Morphologischer Beitrag zur Differentialdiagnose der Eisenüberladung

Med Diss Düsseldorf (1983)

70. LYNN, K.L.; MITCHELL, J.S.:

Serum ferritin concentration in patients receiving maintenance hemodialysis.

Clin Nephrol 14, 124-127 (1980)

71. MAC DONALD, R.A.; PECHET, D.S.:

Tissue iron and hemochromatosis. Comparative studies in Ireland, Israel, Japan, South Africa und the United States.

Arch Intern Med 116, 381-391 (1965)

72. MANN, H.:

Urämische und iatrogene Störungen des Eisenstoffwechsels als Teilursache der Anämie bei Niereninsuffizienz.

Nieren- und Hochdruckkrh Deisenhofen 6, 186-190 (1977)

73. MANN, D.L.; DONATI, R.M.; GALLAGHER, N.I.:

Erythropoietin assay and ferrokinetic measurements in anemic uremic patients.

J Amer Med Ass 194, 1321-1325 (1965)

74. MARSHALL, V.:

Renal transplantation, 15 years experience.

Br J Surg 68, 1-6 (1981)

75. MERILL, R.H.; TASCH, R.:

Iron absorption in hemodialyzed patients.

Trans Am Soc Artif Intern Organs 22, 69-72 (1976)

76. MEYRIER, A.; SIMON, P.; BOFFA, G.; BRISSOT, P.:

Uremia and the liver: I. The liver and Erythropoiesis in chronic renal failure.

Nephron 29, 3-6 (1981)

77. MILMAN, N.; LARSEN, L.:

Iron absorption in patients with chronic uremia undergoing regular hemodialysis.

Acta Med Scand 199, 113-119 (1976)

78. MILMAN, N.:

Iron therapy in patients undergoing maintenance hemodialysis.

Acta Med Scand 200, 315-319 (1976)

79. MUIRHEAD, E.; CRASS, G.; JONES, F.; HILL, J.:

Iron overload (hemosiderosis) aggravated by blood transfusions.

Arch Intern Med 83, 477-501 (1949)

80. NAETS, J.P.; WITTEK, M.:
Erythropoiesis in anephric man.
Lancet 1, 951-954 (1968)

81. NAETS, J.P.:
Hematologic disorders in renal failure.
Nephron 14, 181-194 (1975)

82. NAY, C.P.:
A case of typical hemochromatosis caused by repeated transfusions of blood.
NY State J Med 15, 3003-3004 (1957)

83. OLIVER, R.A.M.:
Siderosis following transfusions of blood.
J Pathol Bact 77, 171-194 (1959)

84. PITTS, T.O.; BARBOUR, G.L.:
Hemosiderosis secondary to chronic parenteral iron therapy in maintenance hemodialysis patients.
Nephron 22, 316-321 (1978)

85. PLATZER, R.F.; YOUNG, L.E.; YUILE, C.L.:
Hemosiderosis resembling hemochromatosis following multiple transfusions.
Acta Haematol 14, 185-192 (1955)

86. RADTKE, H.W.; ERBES, P.M.; SCHIPPERS, E.; KOCH, K.M.:
Serum erythropoietin concentration in anephric patients.
Nephron 22, 361-365 (1978)

87. REUBI, F.:
Nierenkrankheiten, 2. Auflage
Huber, Bern, 1970, S. 112-114

88. SCHAFER, A.I.; CHERON, R.G.; DLUHY, R.; COOPER, B.; GLEASON, R.A.; SOELDNER, J.S.; BUNN, H.F.:

Clinical consequences of aquired transfusional iron overload in adults.

N Engl J Med 304, 319-324 (1981)

89. SCHMIDT, U. SENF, L.; KLEINERT, P.; THIELER, H.; MARX, M.:

Untersuchungen des Blutverlustes bei Dialysen mit mehrfach verwendeten Kapillardialysatoren.

Z Gesamte Inn Med 21, 319-324 (1980)

90. SHERLOCK, S.:

Krankheiten der Leber und der Gallenwege.

J.F. Lehmanns Verlag, München, 1965, S.428-448

91. SIMON, P.; MEYRIER, A.; BRISSOT, P.:

Uremia and the liver: II. Drugs and the liver in the uremic patients.

Nephron 29, 7-13 (1981)

92. SOLHEIM, B.G.; FLATMARK, A.; HALVORSEN, S.; JERWELL, J.; PAPE, J.; THORSBY, E.:

The effect of blood transfusions on renal transplantation. Studies of 395 patients registered for transplantation with a first cadaveric kidney.

Tissue Antigens 16, 377-386 (1980)

93. STROHMEYER, G.:

Störungen des Eisenstoffwechsels bei Leberkrankheiten.

Internist 7, 33-42 (1966)

94. STOLOFF, J.L.; STOUT, R.; MYERSON, R.M.; HAVENS, W.P.:

Production of antibody in patients with uremia.

N Engl. J. Med 259, 320-323 (1958)

95. SULIN, A.W.; BLUMBERG, A.:

Die enterale Eisenresorption bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen.

Schweiz Med Wochenschr 101, 883-887 (1971)

96. THALER, H.:

Leberbiopsie - Ein klinischer Atlas der Histopathologie.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2. Auflage, 1982, S. 19-20

97. TOPF, G.:

Zur Pathophysiologie und Therapie der renalen Anämie.

Nieren- und Hochdruckkrh Deisenhofen 6, 159-167 (1977)

98. VARTSKY, D.; ELLIS, K.J.; HULL, D.M.; COHN, S.H.:

Nuclear resonant scattering of gamma rays - a new technique for in vivo measurement of body iron stores.

Phys Med Biol 24, 689-701 (1979)

99. WEPLER, W.:

Die pathologische Anatomie der Siderophilie.

in: Akute und chronische Lebererkrankungen (BREGMANN, H.; KÜHN, H.A.; MANCKE, R.; Hrsg.)

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966, S.27-34

100. WRIGHT, F.K.; GOLDSMITH, H.J.; HALL, S.M.:

Iron responsive anemia in repeated dialysis treatment without routine blood transfusion?

Proc Eur Dial Transplant Assoc 5, 179-183 (1968)

101. WYATT, J.P.; MIGHTON, H.K.; MORAGNES, V.:

Transfusional siderosis.

Am J Pathol 26, 883-984 (1950)

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Franz Borchard danke ich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und die stete Hilfsbereitschaft bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Desweiteren danke ich den Herren Professoren Schneider und Grabensee der Medizinischen Klinik und Poliklinik (Klinik A) der Universität Düsseldorf für die Erlaubnis der Einsichtnahme aller für diese Arbeit wichtigen Unterlagen.

Der Sr. Heidi vom Kuratorium für Heimdialyse e.V. und der Archivarin der Medizinischen Klinik, Frau Butt, sei für die vielen nützlichen Informationen beim Studium der Krankengeschichten und Dialyseprotokolle gedankt.

Ferner gilt mein Dank Frau Ernser vom Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf für die technische Hilfe beim Anfertigen der histologischen Schnittpräparate.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. H.-E. Langer für seine vielen wertvollen Hinweise und Anregungen.

LEBENSLAUF

Geboren am 14. April 1946 in Salzwedel/DDR als Sohn des Tischlers Franz Podwojski und dessen Ehefrau Luise, geb. Storm.
Von 1952 bis 1960 Besuch der kath. Volksschule in Gelsenk.-Hassel; von 1960 bis 1962 Besuch der Städt. Handelsschule in Gelsenk.-Buer.
Von 1962 bis 1964 erfolgreiche Ausbildung zum Industriekaufmann.
Von 1965 bis 1970 Besuch des Städt. Abendgymnasiums Gelsenkirchen; dort am 26. Januar 1970 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife.
Vom Februar bis April 1970 Famulatur im Unfallkrankenhaus "Bergmannsheil" in Gelsenk.-Buer.
Bis zur Aufnahme des Studiums der Zahnheilkunde in der Zeit vom April 1970 bis September 1977 berufliche Tätigkeit und Ausbildung zum Betriebswirt; während dieses Studiums und anschließend Tätigkeit als Fachlehrer beim Berufsfortbildungswerk des DGB.

Zum Wintersemester 1977 Aufnahme des Studiums der Zahnheilkunde an der Universität Düsseldorf. Bestehen der zahnärztlichen Vorprüfung, naturwissenschaftlicher Teil am 26. Jan. 1979 und erfolgreiches Ablegen der zahnärztlichen Vorprüfung (Physikum) am 1. April 1980 an der Universität Düsseldorf. Seit April 1980 Studium der klinischen Zahnheilkunde an der Westdeutschen Kieferklinik der Universität Düsseldorf. Während dieser Zeit wiederholte Famulaturen in einer großen zahnärztlichen Praxis.

Ablegen des zahnärztlichen Staatsexamens im Frühjahr 1983 und Approbation als Zahnarzt am 16. Mai 1983.